

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E
OBSTETRÍCIA

Morte fetal intrauterina: o papel do anatomopatológico da placenta e do
cordão umbilical

Michelle Mendes Grandi

Porto Alegre, 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E
OBSTETRÍCIA

Morte fetal intrauterina: o papel do anatomopatológico da placenta e do
cordão umbilical

Michelle Mendes Grandi

Orientadora: Profa. Dra. Mirela Foresti
Jimenez

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de
Mestre no Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul

Porto Alegre, 2021

CIP - Catalogação na Publicação

Grandi, Michelle Mendes
Morte fetal intrauterina: o papel do
anatomopatológico da placenta e do cordão umbilical /
Michelle Mendes Grandi. -- 2021.
121 f.
Orientador: Mirela Foresti Jimenez.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Morte fetal intrauterina. 2. Patologia
placentária. 3. Patologia do cordão. I. Jimenez,
Mirela Foresti, orient. II. Título.

*"You were born silent.
Perfect and beautiful.
Still loved.
Still missed.
Still remembered.
Everyday
Stillborn
But still born."*

Michelle Salisbury

DEDICATÓRIA

Às mães que não tiveram o privilégio inexplicável de sentir o calor do colo de seus filhos em seus braços e ainda andam por aí, solitárias, descrentes, culpando-se por isso.

Aos obstetras que – sem encontrar explicação – culpam-se pela maior de nossas tragédias e pensaram em abandonar a arte sagrada da obstetrícia.

Aos tantos que viveram, mas nasceram em silêncio.

Que honremos suas mortes e a dor dos que ficaram, para que não tenham sido em vão, mas que nos sirvam como fonte de pesquisa e estudo para continuar lutando por novos e belos encontros.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Mirela Foresti Jiménez que me inspirou, com seu exemplo, a seguir o caminho da obstetrícia desde a faculdade de Medicina e tornou-se um dos meus maiores referenciais em ética, sabedoria e amor à profissão.

Às mulheres guerreiras de minha família, em especial a minha mãe, minha avó e minhas tias, que me fizeram perceber os valores pelos quais vale a pena viver e lutar. E por me ensinarem que nada nessa vida tem sentido se não fizermos a diferença na vida das pessoas.

Ao meu avô Cláudio Grandi por me ensinar sobre a necessidade de ser forte e que desistir nunca foi uma opção para nós.

Ao meu irmão Tiago Grandi por ter me mostrado o valor dos livros e da humildade. E por ser responsável em grande parte pela mulher e profissional que me tornei hoje.

Ao meu filho Lucca por ser a minha luz e minha maior inspiração de amor.

À todas as minhas pacientes que – ainda sem saber – me inspiraram com suas histórias e fizeram da sua dor o motivo para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	15
1. Estratégias para localizar e selecionar as informações	15
2. Mapa conceitual	17
3. Natimortos: definição e epidemiologia	18
4. O impacto da morte fetal intrauterina	22
5. O cordão umbilical	24
5.1. Artéria umbilical única	25
5.2. Nó verdadeiro de cordão	31
5.3. Índice de enovelamento do cordão	34
5.4. Inserção anormal do cordão	38
5.4.1. Inserção marginal	38
5.4.2. Inserção velamentosa	40
5.5. Comprimento do cordão	42
6. A placenta	48
6.1. Corioamnionite: a infecção silenciosa	51
6.2. Peso da placenta	58
6.3. Peso fetal	62
6.4. Hematoma retroplacentário e o descolamento prematuro de placenta	65
6.5. O Consenso de Amsterdam e outras lesões placentárias e do cordão umbilical	69
6.6. Outras lesões placentárias	74
JUSTIFICATIVA	76
HIPÓTESES	78
OBJETIVOS	79
Objetivo principal	79
Objetivos secundários	79
REFERÊNCIAS	80

ARTIGO EM INGLÊS	91
CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
PERSPECTIVAS	118
ANEXO – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	120

LISTA DE ABREVIATURAS

CIUR – Crescimento intrauterino restrito

DM - Diabetes Mellitus

EUA - Estados Unidos da América

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IMC – Índice de Massa Corporal

OMS - Organização Mundial da Saúde

PE - Pré-eclâmpsia

POA - Porto Alegre

RR – Risco Relativo

RS - Rio Grande do Sul

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Associação entre crescimento intrauterino restrito e áreas de infarto	112
---	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra	108
Tabela 2 – Percentil do crescimento fetal	109
Tabela 3 – Anormalidades placentárias	109
Tabela 4 – Associação de idade gestacional, exames laboratoriais e sorologias com corioamnionite	110
Tabela 5 – Associação da idade gestacional, exames laboratoriais, retardo de crescimento intrauterino e corioamnionite com hematoma retroplacentário	110
Tabela 6 – Anormalidades do cordão umbilical	111

RESUMO

Introdução: A morte fetal intrauterina é um grave problema de saúde pública mundial ainda não resolvido e que, a cada ano, deixa milhões de famílias desamparadas pela tragédia da perda inesperada de seus filhos desejados. O grande desafio para diminuir as taxas de natimortos está na dificuldade de entender a causa das mortes fetais. **Objetivo:** O presente estudo possui como objetivo a análise do papel do exame anatomopatológico da placenta e do cordão umbilical na elucidação da causa da morte fetal. **Método:** Foi realizada uma análise retrospectiva de 300 prontuários, exames laboratoriais e anatomopatológicos da placenta e do cordão umbilical de natimortos no período de 2013 a 2018 no Hospital Fêmina, em Porto Alegre/Brasil. O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com o número CAAE 20854619.8.00005530. **Resultados:** Dos 300 natimortos, 245 placentas e cordões umbilicais estavam disponíveis para análise. De todos os exames anatomopatológicos analisados, 182 (74,3%) placentas e 136 (55,5%) cordões umbilicais possuíam alterações que poderiam explicar a causa da morte fetal. Dos 245 anatomopatológicos estudados, 229 (93,5%) apresentaram alterações ou da placenta ou do cordão umbilical que poderiam elucidar a causa dos natimortos. **Conclusão:** O exame anatomopatológico da placenta e do cordão umbilical é uma ferramenta imprescindível para explicar a causa da morte intrauterina dos fetos e o estudo destas alterações pode ser a chave para encontrar formas de diagnóstico precoce de fetos com risco de falecer antes de nascer.

Palavras-chave: placenta, cordão umbilical, natimortos, anatomopatológico.

ABSTRACT

Background: Intrauterine fetal death is a serious problem which affects the world's public health and which has not yet been successfully resolved; each year intrauterine fetal deaths leave millions of families bereaved by the tragedy of the unexpected loss of their much loved babies. The greatest challenge of reducing stillbirth rates lies in the difficulty in understanding what causes fetal deaths.

Objective: This study aims to analyse the role of the placental and umbilical cord anatomopathological examination to uncover the causes of fetal death. **Method:**

We have conducted a retrospective analysis of 300 medical records, laboratory tests and anatomopathological examinations of placentas and umbilical cords from stillbirths which took place between 2013 to 2018 at Hospital Fêmima, in Porto Alegre/Brazil. **Results:** Out of 300 stillbirths, 245 placentas and umbilical cords were available for analysis. Of all the anatomopathological examinations carried out, 182 (74.3 %) placentas and 136 (55.5%) umbilical cords presented abnormalities which might explain the fetal deaths. Of the 245 anatomopathology studied, 229 (93.5%) presented abnormalities either in the placenta or in the umbilical cord, which might reveal the cause of the stillbirths. **Conclusion:**

Placental and umbilical cord anatomopathological examination is a vital tool to explain the causes of intrauterine fetal demise and the study of abnormalities could be the key to early diagnosis of fetuses with an increased risk of stillbirth .

Key words: placenta, umbilical cord, stillbirths, anatomopathology

INTRODUÇÃO

Já foi relatado que uma a cada 200 mulheres grávidas em países desenvolvidos já teve um bebê natimorto após 20 semanas de gestação. As estatísticas mostram que - em todo mundo, mais de 2 milhões e meio de fetos morrem intraútero a cada ano. E embora nas últimas décadas tenha se visto uma melhora substancial da mortalidade neonatal e infantil, as taxas de natimortos diminuem cinco vezes mais lentamente¹.

A morte de um feto antes de nascer é considerada uma tragédia para pais, familiares e equipe médica, produzindo sequelas psicológicas importantes e duradouras em todos os envolvidos². Entretanto, apesar de todo o impacto causado mundialmente pela natimortalidade, cerca de dois terços das mortes de bebês que morrem antes de nascer são consideradas sem explicação³.

Identificar a causa da morte fetal é importante por vários motivos: possibilita a criação de estratégias de diagnóstico pré-natal e possíveis medidas de prevenção das mortes, auxilia os pais a lidarem com o processo do luto, ajudando na cura e diminuindo os sentimentos de culpa e frustração, possibilita o cuidado em gestação subsequente tendo em vista que várias causas são recorrentes em gestações posteriores, facilita o entendimento dos obstetras que muitas vezes se culpam e que sofrem diante da maior das tragédias que pode ocorrer na sua profissão³. Além disso, identificar a causa da morte fetal auxilia na defesa jurídica de profissionais que injustamente são responsabilizados pela morte dos bebês³.

Na maioria dos casos as famílias ficam tão abaladas com a morte fetal que não autorizam a autópsia. Isto porque não estão em condições de tomar decisões ou porque pensam que o exame não trará o bebê de volta e que não mudará a situação³.

Sem a autópsia fetal e diante de taxas de natimortos que não diminuem ou que diminuem muito lentamente com o tempo, mesmo com todas as melhorias dos cuidados em saúde, passou-se a olhar mais para a placenta e para o cordão umbilical a fim de encontrar respostas para explicar as tantas mortes de fetos intraútero que ocorrem mundialmente.

Os estudos iniciais foram tão promissores que a cada ano novos estudos foram feitos e, atualmente, as anormalidades placentárias e do cordão umbilical são consideradas uma das ferramentas mais importantes para explicar a morte fetal intrauterina^{1,4}.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégias para localizar e selecionar informações

A revisão da literatura centrou-se nas seguintes palavras-chave: 1) *stillbirth*; 2) *placenta*; 3) *umbilical cord*; 4) *intrauterine demise*; 5) *intrauterine fetal death*; 6) *pathology*; 7) *chorioamnionitis*. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (site PubMed), LILACS, SCIELO e COCHRANE.

Ao pesquisar a palavra-chave *stillbirth*, foram encontrados 15.029 artigos no PubMed, 265 no LILACS, 1.062 na Cochrane e 222 no SCIELO. Ao pesquisar *intrauterine demise* foram encontrados 1.097 no PubMed, 84 no LILACS e 48 na COCHRANE. Já a busca por *intrauterine fetal death* evidenciou 50.196 artigos no Pubmed, 242 no LILACS e 365 na COCHRANE.

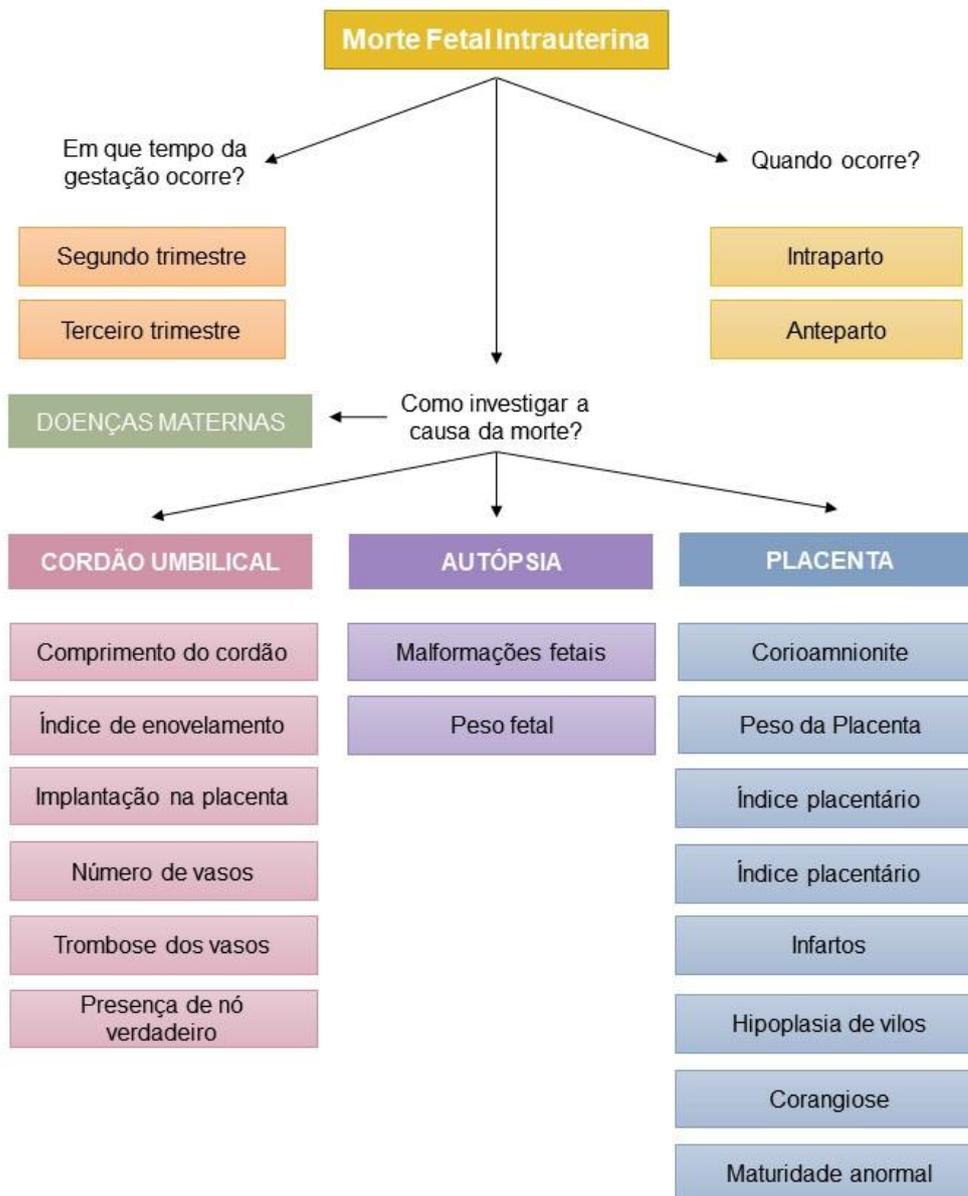
Ao cruzar as palavras *stillbirth* e *placenta*, foram encontrados 1556 artigos no PubMed, 40 no LILACS e 118 na COCHRANE. Cruzando *stillbirth* e *umbilical cord*, a busca encontrou 401 artigos no PubMed, 13 no LILACS e 32 na COCHRANE. Associando as palavras-chave *stillbirth*, *placenta* e *pathology*, foram encontrados 551 artigos no PubMed, 7 no LILACS e 4 na COCHRANE. A associação de *stillbirth*, *umbilical cord* e *pathology* encontrou 140 artigos no PubMed, 2 no LILACS e 1 na COCHRANE.

A associação de *intrauterine fetal death* e *placenta* encontrou 5866 artigos no PubMed, 38 no LILACS e 85 na COCHRANE. Ao associar a mesma palavra-

chave *intrauterine fetal death* e *umbilical cord* evidenciou 1870 artigos no PubMed, 18 no LILACS e 21 na COCHRANE.

Cruzando as palavras-chave *stillbirth* e *chorioamnionitis*, encontrou-se 207 artigos no PubMed, 3 no LILACS e 39 na COCHRANE. E ao cruzar *intrauterine fetal death* e *chorioamnionitis*, foram encontrados 660 artigos no PubMed, 3 no LILACS e 18 na Cochrane.

2. Mapa conceitual



3. Natimortos: definição e epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde define morte fetal como a morte do conceito antes da completa expulsão ou extração da mãe, independente da duração da gravidez⁵. É o feto que nasce sem respirar e sem mostrar qualquer evidência de vida, como batimento do coração, pulsação do cordão umbilical ou movimento de músculo voluntário⁶. Quando a morte ocorre cedo na gestação, é considerada aborto e quando ocorre mais tarde, é considerada morte fetal. O que difere nas diversas definições é justamente o ponto de corte entre o que deve ser considerado aborto e o que deve ser considerado morte fetal⁵.

Devido ao fato da definição de natimortos variar muito entre os países e os estudos publicados, há grande dificuldade no estudo correto da sua epidemiologia e muita discrepância de comparações estatísticas^{5,6}.

Dados de estimativa mundial para a causa de natimortos e condições maternas associadas são dificultados por mais de 35 sistemas de classificações diferentes⁶. Além disso, a maioria das mortes ocorrem em países sem registro adequado⁶.

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) considera natimorto o feto que falece intraútero após a vigésima semana de gestação ou que pesa acima de 500g. Já a Organização Mundial da Saúde recomenda a padronização da definição de natimortos como fetos com peso ao nascer maior que 1000 gramas ou maior ou igual a 28 semanas. Entretanto, as definições mundiais variam entre idade gestacional acima de 12 a 28 semanas e peso ao nascer entre 350 e 1000g⁵.

A taxa global de natimortos acima de 28 semanas de gestação é estimada em 18,4 a cada 1.000 nascimentos, o que se traduz em 2,6 milhões de mortes fetais intrauterinas acima de 28 semanas de gestação a cada ano^{4,6}. Estima-se que 98% das mortes ocorram em países de baixa e média renda. Mas, a taxa global varia de 2 por 1000 nascimentos na Finlândia a mais de 40 por 1000 em países como a Nigéria e Paquistão⁶. Entretanto, se a idade gestacional acima de 20 semanas for usada, a taxa de natimortos é muito maior⁶.

O ponto de corte de 28 semanas possui relevância na saúde pública mundial, porque nos países onde ocorrem a imensa maioria das mortes neonatais não há unidade de terapia intensiva disponível e poucos nascidos antes de 28 semanas sobrevivem com cuidados básicos⁶. Mas, em países com cuidados intensivos a sobrevivência neonatal aumentou substancialmente e a viabilidade dos bebês ocorre em idades gestacionais muito menores⁶.

O momento do trabalho de parto e o nascimento são considerados os de maior risco⁶. Morte fetal intraparto é definida como a perda de um bebê que ocorre após o início do trabalho de parto, mas antes de nascer⁷. Há uma estimativa revoltante de 1,2 milhões de natimortos intrapartos mundialmente, ocupando 45% dos natimortos no terceiro trimestre⁶. Mas, em países mais pobres, onde metade das perdas fetais ocorrem durante o trabalho de parto, esses números são certamente maiores. A maioria dos bebês que morrem neste período são viáveis, de terceiro trimestre, que deveriam sobreviver se nascessem vivos⁶.

Os bebês nascidos sem vida são considerados invisíveis em muitas sociedades, mas são extremamente reais para as famílias e profissionais de saúde que os perderam. Ainda que tenha havido mais de 30 anos de dedicação

às intervenções que visavam a sobrevivência infantil, mais de 20 anos de atenção à maternidade segura e à sobrevivência dos recém-nascidos, o foco mundial por muito tempo dedicou-se exclusivamente na sobrevivência após o nascimento, ignorando o problema dos natimortos⁶. A natimortalidade já foi reconhecida como uma das áreas mais negligenciadas da saúde pública⁸.

Por muito tempo, os bebês que morriam durante o trabalho de parto ou no terceiro trimestre da gestação não entravam nas estatísticas de mortes durante o primeiro mês de vida. E, quando registrados em pesquisas, as mortes fetais intraútero eram combinadas com as que ocorriam nos primeiros meses de vida, reduzindo sua visibilidade e mascarando um problema mundial⁶.

Hoje, a Organização Mundial da Saúde possui um plano de ação para acabar com as mortes evitáveis, visando reduzir a taxa para 12 a cada 1000 nascimentos até 2030. Entretanto, a taxa de redução anual entre 2000 e 2015 chegou somente a 2%, mostrando um lento progresso⁴.

Contrariamente ao que se pensava, as estatísticas mundiais mostram que os natimortos não são um problema de países de baixa renda. As taxas de perdas fetais intraútero em países como Reino Unido e Estados Unidos diminuíram somente 1% ao ano nos últimos 15 anos, tornando os natimortos responsáveis por dois terços das mortes nos primeiros meses de vida no Reino Unido⁶.

Quando se compara países de alta renda, as mortes fetais intrauterina superam em 10 vezes as causadas por síndrome da morte súbita infantil. O número de bebês que morre no terceiro trimestre da gestação é discretamente menor que os 3 milhões de mortes neonatais no primeiro mês de vida e é maior

que o número total de mortes causadas pelo vírus do HIV, ainda que receba menos atenção em programas e financiamento para pesquisas⁶.

A taxa média de redução de mortes fetais intraútero é mais lenta do que as reduções de morte materna e infantil⁶. Mas, para que se possa reduzir o número de natimortos, as informações sobre sua causa são extremamente importantes⁶. Sem saber o motivo pelo qual tantos fetos morrem antes de nascer, não há como combater o problema. E esse é um grande desafio, porque há muita falta de estimativa nacional e mundial sobre as causas, mesmo sabendo-se que as infecções e as causas placentárias ocupam um papel de destaque⁶.

Há ainda o problema na padronização das causas das mortes. Mais de 35 sistemas de classificações diferentes já foram descritos, com abordagens variadas, mas que não podem ser utilizados em todos os países porque muitos deles não possuem recursos para investigação da causa da morte. Na África do Sul, por exemplo, não tem como atribuir causas placentárias na classificação dos natimortos, porque falta acesso à análise da patologia da placenta e do cordão após o parto. Também há falta de acesso à ultrassonografia de pré-natal, que impossibilita a detecção de restrição de crescimento fetal como causa da morte⁶.

Enfim, existe um paradoxo entre a alta incidência de mortes fetais e a baixa atenção que o tema recebe na política mundial. Suponha-se que seja causado pela deficiência de dados, pelas incertezas da causa da morte ou talvez até mesmo pela falta de defensores dos bebês nascidos em silêncio⁶.

4. O impacto da morte fetal intraútero

Em todo mundo há aproximadamente 10 novas famílias que perdem seus bebês intraútero todos os dias. O impacto psicológico criado pela perda de um filho que ainda não nasceu produz consequências psicológicas devastadoras e de longo prazo nos pais envolvidos⁸. Estima-se que 4,2 milhões de mulheres vivam com depressão secundária a uma morte fetal intrauterina⁸⁶.

Quando entrevistados, as emoções descritas pelos pais incluem choque, medo, tristeza e até mesmo culpa e raiva. São as mesmas emoções descritas pelos profissionais da saúde que foram responsáveis por atender os casos⁷.

Isso porque a perda de um bebê durante a gestação é profundamente traumática não só para os pais, mas também para os obstetras envolvidos⁷. Pesquisas realizadas com profissionais da saúde relatam a sensação de tristeza, depressão, isolamento e alta probabilidade de sofrer transtorno de estresse pós-traumático nestes profissionais⁷.

Estas perdas inesperadas são ainda piores quando ocorrem em gestações sem fatores de risco, com fetos saudáveis e durante o trabalho de parto⁷. Pesquisas demonstram que o envolvimento direto dos profissionais com uma perda durante o parto é estressante e perturbador, em que os obstetras relatam ter que administrar o cuidado aos pais do bebê que morreu com sua própria dor pela perda fetal⁷.

Como as perdas fetais intraparto costumam estar relacionadas à falta de cuidados obstétricos, é comum que os obstetras questionem sua própria decisão clínica, coloquem grande pressão sobre si mesmos, autocensurem-se, sintam culpa e sentimento de fracasso com seu dever médico⁷. Relatos médicos

demonstram que vários carregam a culpa muito tempo depois da morte fetal e muitos deles continuam a questionar sua tomada de decisão anos após o ocorrido⁷. Pesquisas demonstram que um a cada dez obstetras pensam em abandonar a obstetrícia após passar pelo trauma de perda fetal intraútero⁷.

Em entrevistas com obstetras que sofreram o trauma, eles relataram lembrar-se minuciosamente dos detalhes dos casos envolvidos, no nome dos pais, do nome do bebê e da hora exata da morte fetal. Eles conseguiram descrever toda sua rotina no dia, inclusive sobre outros pacientes que atenderam até a hora da morte e a partir de então, não se lembram de mais nada. A maioria dos profissionais entrevistados não conseguia se recordar nem do que fizeram quando voltaram para casa⁷.

Quando entrevistados sobre eventos de morte fetal, obstetras ainda referem a decepção de como são tratados pela mídia e o impacto que as reportagens maldosas e por pessoas sem conhecimento científico têm sobre os pais que já estão sofrendo, sobre o público em geral e sobre suas próprias famílias⁷.

O impacto da morte fetal nos obstetras é profundo e duradouro⁷. Pesquisas demonstram que participar de uma perda fetal produz um trauma que se estende além do ambiente hospitalar. Os obstetras que passam por isso são tão vítimas deste evento quanto os pais que perderam seu bebê⁷.

Cada bebê que morre, além de ser uma perda à sociedade, deixa pais e obstetras devastados pelo luto e que carregarão a dor desta perda para o resto de suas vidas⁹.

5. O Cordão Umbilical

O cordão umbilical é uma ponte entre a placenta e o embrião. Portanto, qualquer tipo de desordem no cordão pode ser fatal para o feto em desenvolvimento¹⁰. Além de nutrir os fetos, os cordões também são responsáveis pela remoção de resíduos fetais¹⁰.

Assim, para se ter uma gravidez com bom desfecho, o cordão tem que ter estrutura e funcionamento adequados. Normalmente é formado por duas artérias e uma veia, medindo cerca de 50-60 cm de comprimento¹⁰.

Anomalias do cordão umbilical descrevem situações em que o fluxo sanguíneo é reduzido ou interrompido devido a alterações na estrutura ou no funcionamento do cordão⁹⁵. Elas são classificadas como agudas ou crônicas, bem como intermitentes e persistentes. Qualquer uma destas anormalidades resulta em um fornecimento insuficiente de oxigênio e nutrientes ao feto e à uma insuficiente eliminação de seus resíduos metabólicos, causando os desfechos adversos da gestação relacionados ao cordão¹¹. A complicação mais temível do cordão é aquela que causa constrição suficiente para causar anoxia fetal, resultando em morte intraútero¹².

Tanto as malformações como os acidentes de cordão causam várias complicações fetais e maternas, sendo a morte intrauterina a mais devastadora de todas¹⁰. O distúrbio mais prevalente que ocorre no cordão é o seu prolapso, seguido de alterações no seu comprimento ideal. Outras anormalidades como artéria umbilical única e nós verdadeiros são mais raras, mas também relacionadas a desfechos adversos catastróficos na gestação¹⁰.

A morte fetal intrauterina ocorre quando o fluxo sanguíneo através do cordão fica comprometido o suficiente para causar asfixia fetal. Taxas relatadas de anormalidades do cordão associadas a morte fetal variam amplamente de 2,5 a 30% porque os critérios diagnósticos atuais utilizados para definir as anormalidades do cordão ainda não foram padronizados e estudos de natimortos com análise do anatomopatológico da placenta e do cordão ainda são raros¹¹.

Em um estudo prospectivo publicado pelo Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) em 2020, 19% de todos os natimortos e 28% dos natimortos com 32 semanas ou mais de gestação estiveram relacionados a anomalias do cordão umbilical. Entre as anormalidades estudadas incluíam: compressão do cordão, presença de nós, índice de enovelamento, prolapso, vasa prévia e microcirculação fetal comprometida¹¹. Além disso, em comparação com todos os natimortos, aqueles que possuíam anormalidades no cordão umbilical ocorrem em média 3,2 semanas mais tarde na gestação, na imensa maioria das vezes com fetos viáveis¹¹.

5.1. Artéria umbilical única

A artéria umbilical única é uma malformação do cordão umbilical que ocorre em torno de 0,5 a 2% das gestações e é caracterizada pela presença de uma única artéria, ao invés de duas, como no cordão normal^{13,14,15,16,17}. É considerada a anomalia macroscópica mais comum da placenta e a malformação mais prevalente do cordão umbilical¹⁸. A incidência do defeito arterial é significativamente maior nos fetos com aneuploidia e anomalias cromosômicas^{14,16}, estando presente em cerca de 9% dos casos¹³. Entretanto,

em mais de 90% dos casos a artéria umbilical única ocorre como uma anomalia isolada^{13,14}.

A fisiopatologia desta malformação ainda não foi totalmente esclarecida, mas aceita-se que ela se deve a uma agenesia primária ou a uma atrofia secundária de uma artéria umbilical normal já formada^{13,18,19}. A detecção de remanescentes ocluídos de uma artéria umbilical em estudo de embriões sugerem que a segunda teoria é provavelmente a que melhor explique o cordão uniarterial¹³.

Os estudos iniciais sobre a artéria umbilical única baseavam-se somente sobre as múltiplas malformações e anormalidades cromossômicas associadas. Com o passar do tempo, passou-se a focar mais na mortalidade perinatal e nos resultados adversos que podem ocorrer na gestação destes fetos, especialmente nos nascidos a termo^{20,21}.

Devido às complicações associadas a gestações com cordões umbilicais de artéria única, alguns estudiosos desenvolveram teorias a fim de entender a fisiopatologia dos danos fetais e acreditam que a existência de uma única artéria no cordão cause uma atrofia e extenso acúmulo de fibrina em algumas áreas da placenta, além de edema de vilosidades coriônicas. Estes mecanismos seriam responsáveis pela redução do fluxo sanguíneo na circulação fetal, causando hipóxia²⁰. Como a troca e o transporte de nutrientes nas placentas de cordões uniarteriais parece ser menos eficiente, há um aumento do risco de distúrbios do crescimento fetal e de resultados adversos na gestação¹⁵. Além disso, postula-se que há também um aumento na incidência de distúrbios de envelhecimento do cordão e redução na quantidade de geléia de Wharton, ambos associados a um aumento da incidência de morte fetal intrauterina^{16,18}.

Existe ainda a hipótese de que a elevada incidência de fetos pequenos, de admissões em unidade de terapia intensiva neonatal e de mortalidade perinatal seja secundária à uma prevalência alta de partos prematuros de fetos com cordões uniarteriais. Entretanto, não se sabe ainda qual a explicação para partos pré-termos nesta população, assim como ainda não está claro por que a incidência de distúrbios hipertensivos da gestação possui prevalência mais alta em fetos com artéria umbilical única. Mas, a hipótese é que estes fetos possuem um risco de desenvolvimento anômalo do cordão como parte de um processo patológico amplo que também afeta a placenta e causa um fluxo sanguíneo inadequado através da única artéria umbilical¹⁴.

Achados que demonstram risco aumentado de inserção anômala de cordão, placenta prévia e distúrbios do terceiro período do parto em fetos com artéria umbilical única reforçam que a patologia placentária possa estar diretamente relacionada a cordões uniarteriais¹⁵.

Apesar de ainda controverso, estudos demonstram que fetos com dois vasos no cordão possuem risco significativamente maior de desfechos adversos na gestação, como aumento das taxas de mortalidade perinatal, restrição de crescimento fetal, trabalho de parto prematuro^{13,14,16,17,19} e hipertensão gestacional¹⁴. Além disso, está associado a um aumento de anormalidades placentárias e complicações no parto e no pós-parto, sugerindo que a presença de dois vasos possa ser a causa ou a consequência de uma placenta menos eficiente¹⁵. De qualquer forma, análises multivariadas demonstraram que, mesmo na ausência de qualquer outra anormalidade no feto ou na gestação, a presença de artéria umbilical única é um fator de risco importante e independente para mortalidade perinatal e desfechos adversos na gestação^{16,18,19}.

Um estudo chinês que envolveu 93.279 mulheres que tiveram partos a termo de fetos únicos e sem anomalias congênitas mostrou que o grupo das pacientes com artéria umbilical única apresentou menor peso e comprimento ao nascer, menor peso da placenta, menor comprimento do cordão umbilical e menor índice de Apgar no primeiro minuto²⁰.

Uma análise de coorte retrospectiva de partos ocorridos entre 1998 e 2014 demonstrou taxas significativamente maiores de partos prematuros, anormalidades do líquido amniótico, maiores taxas de descolamento de placenta, desacelerações na frequência cardíaca fetal e cesariana no grupo dos fetos com artéria umbilical única. Além disso, o grupo de estudo apresentou peso ao nascer e taxa de Apgar significativamente menor que o grupo de comparação. A mortalidade perinatal também foi significativamente maior em neonatos com cordões uniarteriais¹⁸.

Uma metanálise publicada em 2016 mostrou que a incidência de fetos pequenos para a idade gestacional foi significativamente maior em fetos com dois vasos no cordão em comparação a fetos com cordões normais. Além disso, houve incidência significativamente maior de distúrbios do líquido amniótico (oligo e polidrâmnio), diabetes mellitus e mortalidade perinatal¹³.

Em outra metanálise publicada em 2017 os estudos mostraram incidências significativamente maiores de fetos pequenos para a idade gestacional, parto prematuro, hipertensão gestacional, admissão em UTI neonatal e mortalidade perinatal no grupo de artéria umbilical única no cordão¹⁴.

Ainda em 2017, uma outra metanálise foi realizada com o objetivo de avaliar desfechos perinatais adversos associados a gestações com artéria

umbilical única. Uma associação estatisticamente significativa de baixo peso ao nascer, maiores taxas de parto prematuro, maiores taxas de cesárea de urgência por sofrimento fetal, maiores admissões em unidade de terapia intensiva neonatal e baixos índices de Apgar no primeiro minuto foi encontrada. Entretanto, neste estudo não houve diferença no índice de Apgar no quinto minuto após o parto e não foi considerado fator de risco para mortalidade neonatal¹⁹.

Com o objetivo de analisar desfechos perinatais adversos, risco de recorrência em gestação subsequente e relação com outras anomalias de cordão, um estudo publicado em 2019 demonstrou risco de morte perinatal e intrauterina aumentado em cinco a seis vezes na gestação com artéria umbilical única, risco 60% maior de baixo peso ao nascer (abaixo do percentil 5) e risco de 20% a mais de cesárea de emergência. Além disso, a ocorrência da anomalia foi associada a um risco aumentado de inserção anômala do cordão e ocorrência de nó verdadeiro. No que se refere a placenta, houve o dobro de casos de descolamento e placenta prévia no grupo das gestantes com somente um vaso no cordão. Nas complicações pós-parto, a presença da malformação triplicou a necessidade de curagem, dobrou o risco de curetagem pós-parto e aumentou discretamente a ocorrência de hemorragia pós-parto. Pacientes com artéria umbilical única tiveram risco de recorrência dobrado em gestação subsequente¹⁵.

Em outro estudo publicado em 2020 que analisou 781 fetos com artéria umbilical única isolada os autores evidenciaram a alta prevalência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional²¹.

E, em outro estudo retrospectivo que analisou partos durante um período de 20 anos, observou-se que as gestantes tiveram significativamente mais complicações durante a gestação, como placenta prévia e alterações no volume do líquido amniótico. Durante o trabalho de parto as mulheres com essa malformação apresentaram mais frequentemente apresentações não cefálicas, desacelerações na cardiotocografia, prolapso de cordão, taxas de cesárea e descolamento prematuro de placenta. Os fetos do grupo do cordão uniarterial apresentaram notas de Apgar mais baixas, menores pesos ao nascer e taxas de mortalidade mais altas, tanto intrauterinas como pós parto¹⁶.

Dados de longo prazo sobre a morbidade dos fetos com artéria umbilical única são escassos, mas um grande estudo de coorte com acompanhamento de 20 anos demonstrou que o cordão uniarterial é um fator de risco significativo para morbidade respiratória na primeira infância em longo prazo, independentemente da idade gestacional do parto¹⁷.

Devido ao risco de complicações na gestação e no parto de fetos com artéria umbilical única recomenda-se aumentar o monitoramento do crescimento fetal no pré-natal²¹ e do bem-estar durante o parto destes fetos^{15,20}. Além disso, como ocorre um aumento significativo do risco de morte fetal intrauterina, alguns estudos recomendam a indução do parto já a termo^{15,17} ou com até 40 semanas de gestação^{16,18}.

5.2. Nó verdadeiro de cordão

O nó verdadeiro de cordão é um fenômeno obstétrico raro, ocorrendo em 0,3 a 3% dos partos^{10,12,22,23}. A fisiopatologia do surgimento do nó ainda é pouco

elucidada, mas acredita-se que ocorra devido a uma combinação de falta de complacência uterina, movimentos fetais exagerados e aumento da quantidade de líquido amniótico em relação ao tamanho fetal²⁴.

Ainda não há consenso sobre o momento exato da formação dos nós, alguns autores acreditam que ocorra no início do primeiro trimestre pelo aumento do volume de líquido em relação ao feto e outros defendem que possa ocorrer até mesmo durante o trabalho de parto²⁴. O que se sabe é que - para ocorrer a formação do nó - o feto deve se virar e deslizar por uma alça do cordão. Por esse motivo que todos os fatores que aumentam a mobilidade do feto estão relacionados a um aumento de risco de formação de nós¹⁰.

Os fatores predisponentes para a formação dos nós incluem o polidrâmnio, a presença de diabetes mellitus, o cordão longo e a multiparidade, todos eles relacionados a um aumento da permissão dos movimentos fetais²⁴. Além disso, outros fatores de risco também relacionados a formação dos nós incluem os fetos masculinos, idade materna avançada, obesidade, história de aborto anterior, gestação prolongada e fetos pequenos^{10,12}.

A importância do estudo dos nós verdadeiros de cordão deve-se ao fato deles estarem associados a morbidade perinatal em 11% dos casos²³ e um aumento de 4 a 8 vezes na taxa de mortalidade fetal intraútero^{12,22,23}. Além disso, alguns estudos relacionaram sua presença a resultados obstétricos ruins, como líquido amniótico meconial, baixo escore de Apgar e baixo peso ao nascer, todos eles resultantes de hipóxia intrauterina crônica²⁴. Outra complicação já relacionada a presença da patologia inclui o descolamento de placenta¹⁰.

Há grande discordância na literatura sobre a presença de desfechos adversos com a presença dos nós e acredita-se que isto se deve ao fato de que alguns nós podem ser soltos e causar pouca restrição de fluxo sanguíneo ao feto, causando restrição de crescimento ou fetos pequenos, enquanto outros nós são mais apertados e potencialmente fatais, podendo ser a causa dos abortos, sofrimento fetal e morte intrauterina¹⁰. Outra possível explicação seria a quantidade de geleia de Wharton presente nos cordões, já que essa substância protege os vasos sanguíneos presentes nos cordões, evitando a obstrução do fluxo ao feto^{10,24}. Assim, cordões mais finos e nós mais antigos, formados no início da gestação, quando a quantidade de geleia de Wharton ainda é pequena, são os mais preocupantes²⁵.

A fisiopatologia dos danos causados pela presença do nó do cordão pode ser explicada pela perda parcial ou total da perfusão do feto, que - na presença de hipóxia – desenvolve estresse, sofrimento ou até morte súbita intraútero. Durante o trabalho de parto, com a presença das contrações uterinas, o fluxo ainda é mais reduzido, causando desacelerações na cardiotocografia, baixos índices de Apgar, líquido amniótico meconial e parto cesáreo de urgência^{10,25}.

A prevalência de complicações em 340 gestações com nó verdadeiro de cordão foi analisada em um estudo publicado em 2016. Observou-se que a prevalência de óbito fetal foi de 0,9%, nascimento prematuro de 8,6%, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal em 13,5%, baixo peso ao nascer foi de 6,5% e pequeno para a idade gestacional de 12%¹⁰.

Em um grande estudo de coorte que teve a participação de 243.639 recém-nascidos, taxas mais altas de morte fetal intrauterina foram encontradas no grupo dos bebês com a presença de nó de cordão. Além disso, o grupo

exposto apresentou maior taxa de cesárea, líquido amniótico meconial, sofrimento fetal, partos prematuros e baixo escore de Apgar ao nascer²⁴.

Em um estudo do cordão nas ecografias morfológicas de segundo trimestre realizado entre 2016 e 2019, os pesquisadores identificaram 56 gestações com suspeita de nó verdadeiro de cordão no exame pré-natal. A taxa de detecção pós-natal foi de 96,4% (54 dos 56 fetos), demonstrando que a ultrassonografia pode ter um papel importante no diagnóstico da patologia. Os autores recomendam aumento da vigilância pré-natal e a indução do parto com 37 semanas, a fim de reduzir os riscos de morte e sofrimento fetal²².

A presença de nó verdadeiro de cordão embora na maioria dos casos não tenha complicações obstétricas, é considerada um risco ainda incerto de morbidade e mortalidade perinatal. Assim, um diagnóstico pré-natal adequado e vigilância dos fetos parece ser a melhor conduta²⁵. Além disso, já foi relatado a ocorrência de nós verdadeiros de cordão em gestações consecutivas, com um risco de mais que o dobro de recorrência em gestações subsequentes. Por isso, o diagnóstico pré ou pós-natal pode ser útil no aconselhamento das pacientes²⁵.

A fim de diminuir o risco de complicações, diversos autores defendem a importância desse diagnóstico ultrassonográfico pré-natal para que seja feita uma avaliação mais rigorosa do bem-estar fetal durante a gravidez e o trabalho de parto^{23,25}. Além disso, alguns autores defendem que estas gestações devem ser consideradas de alto risco e recomendam a indução do parto a termo²².

5.3. Índice de enovelamento do cordão umbilical

Os vasos do cordão umbilical possuem uma característica única que é a presença de padrão helicoidal. O enrolamento dos vasos inicia na quarta semana após a concepção. A gênese do enrolamento dos vasos ainda é desconhecida, mas vários autores já atribuíram sua fisiopatologia à torção ativa e passiva do feto, a diferentes taxas de crescimento dos vasos umbilicais, a forças hemodinâmicas do feto e até mesmo a arranjos de fibras musculares nas paredes arteriais. As espirais formadas fornecem força e flexibilidade aos cordões, já que protegem as artérias e veia de forças externas que poderiam impedir o fluxo de sangue no cabo^{26,27,28,29}.

Há algumas décadas, ao observar-se que fetos com menos líquido amniótico e que, portanto, movimentavam-se menos, possuíam cordões umbilicais com poucas espirais, estabeleceu-se uma hipótese de que o movimento de rotação realizado pelo feto e transmitido ao líquido amniótico fosse o responsável em grande parte pelo enovelamento do cordão²⁶.

Em 1994, a fim de definir e quantificar essa propriedade distinta dos vasos umbilicais, foi introduzido o índice de enovelamento do cordão, que é definido como o número de espirais dividido pelo comprimento do cordão em centímetros. Realizou-se um estudo para distribuição de frequência do enovelamento e estimado percentis, onde abaixo de 10 estariam os hipoenovelados, entre 10 e 90 os normoenovelados e acima de 90 os hiperenovelados^{26,29}.

A partir disso, vários estudos foram realizados a fim de encontrar relação entre o enrolamento anormal de cordão e resultados adversos na gestação²⁶, já

que o índice de enovelamento foi considerado um indicador eficaz de resultado perinatal^{28,29,30} e foi associado à morte fetal intrauterina³¹.

Acredita-se que o enrolamento anormal do cordão se estabelece já no início da gestação e que tem efeitos crônicos (causando retardo de crescimento intrauterino) e agudos, como a intolerância do feto ao trabalho de parto e a morte intrauterina²⁸.

Cordões com enovelamento excessivo já foram relacionados a restrição de crescimento intrauterino, sofrimento fetal e intolerância ao trabalho de parto, parto prematuro e morte intrauterina²⁸. As hipóteses para explicar a fisiopatologia desta relação incluem a dificuldade que o sangue encontra para seguir seu curso à medida que as espirais do cordão aumentam, causando uma diminuição do fluxo devido à maior turbulência. Também já foi proposto a possibilidade de compressão da veia umbilical pelas artérias hiperenroladas e o aumento da incidência de trombose em cordões com enovelamento aumentado^{26,28}. Ainda pouco se sabe sobre a fisiopatologia dos cordões com enrolamento anormal, mas o que tudo indica é que o efeito do fluxo sanguíneo no cordão cause um distúrbio cardiovascular no feto que possa levar a sua morte³².

Estas mesmas teorias que explicam a restrição de crescimento em cordões hiperenovelados seriam também a causa de desacelerações na frequência cardíaca dos fetos durante o trabalho de parto. Este sofrimento fetal intraparto também já foi relacionado significativamente aos cordões hipoenovelados, e a hipótese é que haja um aumento da suscetibilidade destes cordões à dobra, causando interrupção abrupta do fluxo sanguíneo²⁶.

O hipoenovelamento de cordão já foi associado a um aumento da incidência de morte fetal intraútero, sofrimento fetal durante o trabalho de parto, uso de fórceps, índices baixos de Apgar, malformações fetais, parto prematuro e corioamnionite. Por outro lado, o hiperenovelamento já foi relacionado com retardo do crescimento fetal, acidose intraparto e asfixia, trombose vascular e estenose de cordão. Ao que parece, o enrolamento anormal é um estado crônico que pode ter efeitos fatais na gestação^{29,30}, como a morte fetal intrauterina³².

Em um estudo realizado com 200 cordões umbilicais o hipoenovelamento esteve significativamente associado a trabalho de parto prematuro e parto pré-termo, parto vaginal instrumentado e oligodrâmnio. Não foi encontrada relação entre o hiperenovelamento e diminuição do líquido amniótico²⁶. No mesmo estudo, o hiperenovelamento foi relacionado a presença de restrição de crescimento fetal e fetos pequenos para a idade gestacional. As duas anormalidades de cordão foram significativamente relacionadas a estado fetal não tranquilizador durante o trabalho de parto e baixo peso ao nascer²⁶.

Quando 600 gestações foram selecionadas para avaliar enrolamento anormal e desfechos gestacionais, o cordão hiperenovelado foi associado a risco significativamente maior de líquido amniótico meconial e taxa de cesariana de urgência. O grupo de fetos com hipoenovelamento de cordão apresentou maiores taxas de baixo peso ao nascer. E, ambos os grupos de enrolamento anormal, tanto hipo quanto hiperenovelados, apresentaram maior número de partos prematuros e índices de Apgar mais baixos ao nascer em comparação aos fetos com normoenovelamento de cordão³³.

Em outro estudo retrospectivo que analisou cordões umbilicais por um período de 13 anos, 18% das mortes fetais foram causadas por

hiperenovelamento de cordão umbilical. Além disso, cordões hiperenovelados tiveram risco significativamente maior de prematuridade e trombose de vasos de cordão³².

Com o objetivo de avaliar o índice de enovelamento do cordão e resultados perinatais adversos, um estudo com 408 mulheres que realizaram ultrassonografia de segundo trimestre para avaliar presença de enrolamento anormal demonstrou aumento significativo de líquido meconial em gestantes com cordões hiperenovelados e descolamento de placenta, parto vaginal instrumentado, parto prematuro, índices baixos de Apgar e baixo peso ao nascer em cordões hipoenovelados. No que se refere a sofrimento fetal, não houve diferença significativa entre todas as gestantes³⁰.

Quando 234 autópsias fetais foram estudadas entre 1998 e 2000 em um estudo em Nova York, os principais resultados perinatais adversos associados a enrolamento excessivo do cordão foram morte fetal intrauterina (37% dos casos), intolerância ao trabalho de parto (14% dos casos), corioamnionite (10% dos casos) e retardo do crescimento intrauterino (10% dos casos). No que se refere a hipoenovelamento, os mesmos achados foram encontrados em proporções diferentes: morte fetal em 29% dos casos, intolerância do feto ao trabalho de parto em 21%, restrição de crescimento em 15% e corioamnionite em 29% dos casos. Neste mesmo estudo, dos 234 casos de morte fetal, 44% possuíam enrolamento anormal do cordão umbilical³⁴.

Estudos sugerem que o índice de enovelamento anormal está associado a uma série de desfechos pré-natais e neonatais ruins²⁹. Assim, como a ultrassonografia é um método simples e economicamente viável, recomenda-se a determinação do enovelamento de cordão durante a ultrassonografia do

segundo trimestre, a fim de rastrear gestações com possíveis riscos de resultados ruins e fetos com necessidade de maior monitorização durante o trabalho de parto²⁶.

5.4. Inserção anormal de cordão

O cordão pode se inserir na placenta de forma central, paracentral, marginal ou velamentosa. As duas primeiras são consideradas normais e estão presentes em mais de 90% das gestações. Inserções velamentosas e marginais são caracterizadas como anormais e estão relacionadas a diversos desfechos adversos na gestação³⁵.

5.4.1. Inserção marginal

A inserção de cordão marginal possui uma prevalência variada de 5 a 11% das gestações³⁶. É caracterizada por um cordão inserido muito perto da periferia da placenta, sustentado por pouco tecido placentário^{37,38}. A variação encontrada na incidência da anomalia deve-se ao fato de ainda não haver consenso sobre qual a distância que se deve considerar do cordão à borda placentária, variando de 1 a 3 cm em diferentes estudos, além do momento em que foi realizada a medida (no ultrassom ou no exame anatomopatológico da placenta)³⁶.

Ainda não é bem conhecida a patogênese da inserção marginal do cordão, mas teorias incluem uma implantação primária anormal, outras postulam a possibilidade de que a placenta cresça em áreas com bom suprimento de sangue e atrofie em locais com pouco oxigênio e outra ainda acredita que possa

ser devido a uma vasculogênese anormal da placenta devido a diminuição da ramificação de vasos coriônicos³⁵.

A importância do reconhecimento da inserção marginal reside no fato dela estar relacionada a diversos eventos adversos na gestação, como aumento da possibilidade de hemorragia pós-parto, descolamento de placenta e placenta prévia, retardo de crescimento intrauterino, Apgar baixo ao nascer, presença de circular de cordão cervical, malformações fetais e admissão do recém-nascido em unidade de terapia intensiva³⁵. Além disso, casos de morbidade e mortalidade fetal inexplicados podem ser causados pela inserção anormal do cordão na placenta³⁵.

Em um estudo de caso controle envolvendo 1.181 gestações e realizado com o objetivo de avaliar os desfechos em gestações com inserção marginal do cordão (considerando distância menor que 3 cm da borda placentária) o grupo dos casos tiveram mais incidência de pré-eclâmpsia, descolamento de placenta, hemorragia intraparto, circular de cordão cervical, líquido amniótico meconial, sofrimento fetal agudo, baixo peso ao nascer e transferência para a UTI neonatal. As taxas de cesárea e parto vaginal instrumentado também foram significativamente maiores em mulheres com inserção velamentosa de cordão³⁵.

Um estudo retrospectivo de 942 gestações que considerou a distância de 1 cm da inserção do cordão à borda placentária mostrou taxas significativamente maiores de descolamento prematuro de placenta, nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, oligodrâmnio e morte fetal intraútero naqueles com inserção marginal do cordão³⁶.

5.4.2. Inserção velamentosa

A inserção velamentosa de cordão está presente em cerca de 0,5 a 2,5% das gestações³⁸. Caracteriza-se por vasos umbilicais que se inserem e atravessam as membranas fetais, desprotegidos da geleia de Wharton, antes de se inserirem à placenta, afetando de 0,4 a 2,4% das gestações^{36,37}.

A inserção velamentosa, por si só, mesmo na ausência de outras patologias, é associada a diversos desfechos perinatais adversos, incluindo parto prematuro, índices de Apgar baixo ao nascer, descolamento prematuro de placenta, hemorragia pós-parto, necessidade de curagem e morte fetal^{36,39}.

A fisiopatologia do risco ao feto e de efeitos adversos na gestação em casos de inserção velamentosa pode ser explicada pela pressão exercida nos vasos sanguíneos umbilicais que, desprotegidos pela geléia de Wharton, interrompem aguda ou cronicamente o fluxo sanguíneo umbilical, reduzindo o débito cardíaco fetal³⁸.

Em uma metanálise publicada em 2020 com o objetivo de identificar fatores adversos nas gestações com inserção velamentosa de cordão, os resultados mais comumente relatados foram o de mortes fetais e neonatais, baixo peso ao nascer, menores índices de Apgar e maiores taxas de cesárea de emergência. Os riscos de desfechos obstétricos ruins foram relatados como significativo em alguns estudos, mas outros não demonstram essa associação, fato que pode estar relacionado a heterogeneidade dos estudos e uma literatura ainda limitada sobre o tema. Além disso, nenhum estudo sobre manejo de gestações diagnosticadas com inserção velamentosa de cordão foi encontrado na literatura³⁷.

Em um estudo com 37.813 nascimentos o risco de morte fetal a termo foi três vezes maior em casos de inserção velamentosa do cordão e 1,4 vezes maior em casos de inserção marginal. No que se refere a parto prematuro, o risco dobrou em casos de inserção velamentosa de cordão. Além disso, as anomalias de inserção do cordão foram associadas a um aumento significativo de Apgar baixo ao nascer, transferência para a unidade de terapia intensiva neonatal e fetos pequenos para a idade gestacional³⁸.

Neste mesmo estudo, os autores evidenciaram que a inserção velamentosa de cordão aumenta o risco de inserção marginal em gravidez subsequente. Aliado a isso, sabe-se que as duas anomalias apresentam os mesmos fatores de risco, além de risco associado de malformações, sugerindo que as duas condições compartilham fatores etiológicos e que representam condições que ocorrem devido a um desenvolvimento alterado da placenta. Estes fatos sugerem que a formação da placenta e do cordão umbilical é um processo que pode ser modificado por fatores maternos, fatores ambientes e características do próprio feto³⁸.

Em um outro estudo que analisou 501 gestações com inserção velamentosa de cordão mostrou um risco significativamente maior de prematuridade, maior prevalência de cesárea de emergência e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal e menor peso ao nascer do que os fetos com inserção normal⁶³. Entre os 501 fetos, houve 7 óbitos perinatais³⁹.

A inserção velamentosa do cordão, tanto marginal quanto velamentosa parece estar associada ao comprometimento do desenvolvimento e da função placentária, influenciando o crescimento fetal. O risco de descolamento

premature de placenta é duas a três vezes maior em gestações com inserção anômala do cordão³⁸.

Devido a todas as possíveis complicações obstétricas causadas pela má inserção do cordão umbilical na placenta, recomenda-se que seja feita avaliação de rotina durante os exames de pré-natal³⁶. Além disso, deve-se monitorizar o trabalho de parto de forma mais intensa nestas gestações³⁵.

5.5. Comprimento do cordão

Há muitos anos os estudiosos já tinham percebido as consequências mecânicas de um cordão anormalmente curto ou anormalmente longo. Foi percebido que um comprimento de pelo menos cerca de 32 centímetros era necessário para evitar complicações durante a saída do feto no parto vaginal e que cordões muito curtos além de aumentarem o tempo do nascimento, podiam causar descolamento prematuro de placenta, inversão do útero e até mesmo ruptura do cordão. Da mesma forma, observaram que cordões anormalmente longos aumentavam a possibilidade de nós verdadeiros, prolapso de cordão e circulares cervicais, todas complicações que podiam produzir sofrimento fetal devido a compressão do cordão⁴⁰.

Recentemente, os pesquisadores começaram a se questionar se o comprimento do cordão poderia ser um marcador para outras anormalidades de desenvolvimento placentário e fetal e sobre quais fatores determinavam o tamanho do cabo⁴⁰. Mas, há décadas já se sabia que o tamanho do cordão variava muito. Os fatores que determinavam o crescimento do cordão permaneceram obscuros por muitos anos e muitos estudos falharam em

demonstrar uma correlação que explicasse a fisiopatologia do tamanho do cabo. A única coisa que se sabia era que os extremos de tamanho estavam associados com risco de complicações intraparto e na gestação⁴¹.

A teoria da tensão do cordão foi um marco na história do estudo do cordão umbilical. Segundo ela, o tamanho do cordão estava diretamente relacionado à tensão que o feto realizava ao movimentar-se dentro do útero^{41,42,43,44}. Essa hipótese de alongamento foi proposta com base na observação de que o crescimento do cordão se acelerava no segundo trimestre, momento de maior movimentação fetal e de maior quantidade de líquido amniótico na gestação⁴². Segundo essa teoria, anormalidades fetais como o mau funcionamento do sistema nervoso central podiam limitar os movimentos normais do bebê, diminuindo a tensão aplicada no cordão e, portanto, diminuindo o tamanho do cabo e fazendo com que o tamanho pequeno do cordão umbilical fosse um demonstrativo de deficiências fetais que não podiam ser diagnosticadas nos exames pré-natais⁴⁰.

Para provar a teoria da tensão do cordão, um estudo experimental em ratas grávidas testou dois tipos de situações na gestação que diminuiriam a tensão do cordão umbilical: a paralisação de fetos com medicações e a retirada de líquido amniótico para produzir oligodrâmnio. Neste experimento, quanto mais tempo os fetos permaneceram em oligodrâmnio, menor foi o comprimento do cordão umbilical no momento do parto. O comprimento do cordão foi 65% menor nos fetos em que a amniocentese foi realizada. Outro experimento realizado no mesmo estudo foi provocar gestação extrauterina para aumentar o espaço de mobilização fetal. O comprimento do cordão umbilical dos fetos que foram mantidos livre na cavidade abdominal mediram 147% dos controles da mesma

ninhada. Fetos submetidos a paralisia também mostraram diminuição do tamanho do cordão em relação aos controles. Os resultados do estudo comprovaram a hipótese de que o crescimento longitudinal no cordão é influenciado pelas forças de tração dos movimentos fetais e pelo espaço disponível para o movimento. A partir destes estudos, foi proposto que anomalias dos extremos de comprimento do cordão podiam apontar para anomalias de desenvolvimento fetal que ainda não podiam ser reconhecidas, pois eram fetos que não se movimentavam normalmente⁴¹.

Entretanto, recentemente, evidências contra esta teoria foram apresentadas, sugerindo que o cordão cresça linearmente durante a gestação, defendendo a ideia de que exista uma origem multifatorial para o crescimento do cordão⁴².

O comprimento do cordão umbilical já foi associado a diversos resultados adversos na gravidez⁴². Existem mais casos de sofrimento fetal, anomalias no feto e dificuldade respiratória ao nascimento⁴⁵. Estudos mostram que cordões curtos aumentam o risco de retenção de placenta, parto operatório, descolamento prematuro de placenta e estado fetal não tranquilizador^{42,43,45}. Além disso, já foram associados a restrição de crescimento intrauterino e risco significativo de morte fetal^{42,45}. Quanto aos cordões longos, eles já foram associados a aumento da frequência de circular cervical e prolapso do cordão^{42,45}.

A fisiopatologia do cordão curto ainda é controversa. Além de todos os acidentes já descritos que podem ocorrer com o tamanho reduzido do cabo, acredita-se que a morte e o sofrimento fetal possam ocorrer devido à hipóxia

causada pela tensão extrema que o cordão curto sofre, levando à oclusão dos vasos umbilicais durante as contrações e a descida do feto⁴⁶.

Fatores como feto do sexo feminino, primiparidade, menor IMC materno e menor peso placentário e neonatal já foram associados como de risco para cordões curtos^{42,44}.

Apesar de já estar bem documentado que o comprimento do cordão se relaciona com resultados adversos na gravidez, ainda não há uma definição universalmente aceita de comprimento normal do cordão⁴².

Existe uma grande discrepância no que se refere ao ponto de corte para definir cordões curtos. Já foram realizados estudos que consideraram cordões abaixo de 35 até 46 cm de comprimento⁴³. Mas, os tamanhos dos cabos descritos já variaram em extremos como nenhum centímetro de cordão a comprimento de até 300 centímetros^{42,45}. Nos fetos a termo o cordão possui cerca de 50 a 60 centímetros de comprimento^{42,45}.

Em um estudo realizado no Japão com mais de 22 mil nascimentos, o grupo dos bebês com cordão curto apresentou menor peso ao nascer, placentas menores e tempo de gestação mais curta que o grupo normal. Além disso, o grupo de estudo teve significativamente maior quantidade de parto cesáreo, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto, recém-nascido pequeno para a idade gestacional e menores índices de Apgar⁴².

Em um estudo que analisou 3.565 casos de cordões curtos mostrou um risco elevado de complicações durante o trabalho de parto e parto tanto para a mãe quanto para o feto. O risco para cordões curtos foi significativamente maior em casos de primiparidade, menor peso materno, bebês do sexo feminino e

presença de malformações fetais, que incluíram cromossomopatias e malformações circulatórias, respiratórias e intestinais⁴³. Além disso, bebês com cordões curtos foram mais propensos a ter baixo peso ao nascer, encefalopatia hipóxico-isquêmica e sofrimento fetal. E, analisando os fetos sem malformações, os recém-nascidos a termo com cordão curto tiveram duas vezes mais chance de morte fetal e taxas mais altas de morte na primeira infância⁴³.

Em um estudo de 35.779 gestações únicas nos Estados Unidos que utilizou 40 centímetros como ponto de corte para cordões curtos, estes foram associados à maior necessidade de reanimação neonatal, baixos índices de Apgar, hipotonia e tremores neonatais. Além disso, cabos curtos triplicaram o valor de menores escores de QI e anormalidades neurológicas nos primeiros anos de vida, independente do peso ao nascer e da idade gestacional do parto⁴⁰. Neste mesmo estudo, analisou-se cordões de irmãos do mesmo sexo e nascidos a termo e evidenciou-se que quando a diferença de tamanho do cordão foi maior que 20 cm, aqueles com cordões mais curtos tiveram menores valores de QI e maiores anormalidades neurológicas⁴⁰.

Em um estudo prospectivo realizado entre 2007 e 2009 que envolveu 1.000 partos aleatórios, o comprimento do cordão variou de 24 a 124 centímetros. O percentil menor que 5 foi considerado abaixo de 45 centímetro e o percentil acima de 95 ao comprimento acima de 95 centímetros, considerado cordão longo pelos pesquisadores. O grupo dos bebês com cordão curto teve significativamente mais casos de cesárea de urgência por estado fetal não tranquilizador. Neste mesmo estudo, cordões longos estiveram associados a 68% de circular cervical, comparado a 1,7 e 19,1% no caso de cordões curtos e de tamanho normal, respectivamente. Além disso, o grupo dos cordões longos

esteve associado a um aumento significativo do risco de nó verdadeiro de cordão. Outros achados interessantes dos autores foi que houve maior incidência de bradicardia e taquicardia fetal, baixos índices de Apgar, asfixia ao nascer, natimortos e mortes neonatais precoces com extremos de comprimento do cordão⁴⁵.

Com o objetivo de investigar a associação entre tamanho do cordão e desfechos gestacionais, 14.968 partos de gestantes foram estudados. Os pontos de corte para comprimento anormal foram 35 centímetros para cordões curtos e 80 centímetros para longos. Acidose no cordão umbilical e admissão na unidade de terapia intensiva neonatal foi significativamente mais presente no grupo dos fetos com cordões curtos comparado aos outros dois e índices baixos de Apgar e taxa de cesárea no primeiro minuto foi significativamente maior nos fetos com anormalidades do comprimento do cordão, tanto cabos curtos quanto longos. Além disso, taxas de outras anormalidades do cordão como artéria única, inserção velamentosa, prolapso de cordão e líquido amniótico meconial foi significativamente maior no grupo do cordão longo⁴².

Com o objetivo de analisar o risco de cesárea em gestantes com cordão umbilical curto, 5.885 bebês foram estudados. Os fetos com cordões curtos apresentaram maior frequência de partos vaginais instrumentados e cesárea por sofrimento fetal em relação aos que possuíam cabos maiores. Os estudiosos mostraram que o cordão curto é um risco durante o trabalho de parto, pois o sofrimento fetal pode, muitas vezes, surgir apenas quando o feto desceu tão profundamente na pelve que o cordão se estica até um ponto em que os vasos são comprimidos, causando hipóxia fetal⁴⁷.

Por fim, o diagnóstico de um cordão curto pode ser útil para que deficiências mentais e motoras não sejam erroneamente diagnosticadas como traumatismo intraparto ou sofrimento durante o trabalho de parto⁴⁰.

6. A Placenta

A placenta é o órgão que conecta a mãe ao feto. É uma observadora e participante de nove meses da vida intrauterina. É valiosa, pois possui fluxo sanguíneo de dois ou mais indivíduos: mãe e fetos⁴⁸ e faz o intercâmbio materno-fetal durante toda a gestação⁹⁸. Durante todos os nove meses de vida intrauterina, o feto depende da função placentária para se desenvolver e sobreviver. Apesar de ser o órgão mais importante durante todo o desenvolvimento humano, é também o menos pesquisado e estudado⁹⁸.

Muitos organismos ou substâncias disseminadas via hematogênica pela mãe e pelo feto pode ser identificada pelo exame anatomopatológico da placenta. E isso inclui organismos infecciosos, tromboembolos e até metástases de origem fetal ou materna⁴⁸.

Uma grande quantidade de insultos da mãe, como tabagismo, consumo de drogas, infecção, deficiência nutricional e estresse podem produzir transformações marcantes na placenta, alterando sua fisiologia, seu peso e sua morfologia macro e microscópica. Estas mudanças causam alterações importantes no feto, que podem ter impacto a longo prazo e, em alguns casos, por toda a sua vida⁹⁸.

A análise da placenta pode oferecer informações sobre a saúde materna e estimar complicações futuras na gestação. Algumas doenças específicas,

como erros inatos do metabolismo, podem apresentar-se pela primeira vez na placenta e o órgão também pode conter alterações que sugerem outras malformações fetais⁴⁸.

A análise do órgão permite diagnósticos de doenças crônicas e agudas fetais, explica muitas causas de morte e sofrimento intrauterino e pode ter implicações na atribuição de risco de desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta futura do feto⁴⁸.

Nos estudos mundiais as anomalias da placenta são a causa mais comum de natimortos, ficando atrás apenas das mortes fetais inexplicadas⁴⁹. Entretanto, como ainda são escassos os países que possuem acesso ao exame anatomopatológico da placenta, acredita-se que muitas destas mortes inexplicadas ocorrem por anormalidades que seriam explicadas pela análise do órgão⁴⁹.

Muitos hospitais não possuem patologistas treinados para a análise da placenta. A falta de treinamento de alguns médicos em analisar o órgão fez com que os obstetras muitas vezes deixassem de solicitar anatomopatológico da placenta por falta de dados úteis nos laudos recebidos e por exames que não avaliavam corretamente as alterações que podiam causar morte fetal⁴⁸.

Entretanto, nos últimos anos, a placenta tornou-se uma das melhores testemunhas de processos judiciais por mostrar evidências que explicam diversos desfechos adversos na gestação e que anteriormente eram tidas como erros médicos. Isso estimulou um interesse no exame cuidadoso da placenta⁴⁸.

A contribuição da placenta na elucidação da causa da morte fetal varia muito entre os estudos devido a grande diferença de critérios de inclusão dos

parâmetros do órgão utilizados. Mas, o que se sabe, é que a placenta possui uma grande importância na elucidação da causa da morte intrauterina, e em cerca de 50% dos casos somente o exame do órgão pode explicar a morte fetal⁵⁰.

A análise de 1.064 placentas de fetos mortos intraútero mostrou 32% de causas da morte atribuída a patologias da placenta, sendo 57% delas atribuídas a infecção intrauterina. Entretanto, a maioria dos natimortos apresentavam algum grau de anormalidade placentária, ainda que a existência da anormalidade não pudesse, por si só, explicar a causa da morte⁴⁹.

Em um estudo que analisou a contribuição da placenta em 451 exames anatomopatológicos de mortes fetais, patologias significativas do órgão que explicavam a morte dos fetos foi encontrada em 69,2% dos exames e em 50% dos casos o exame da placenta foi o único método utilizado para definir a causa da morte⁵⁰.

Em uma metanálise que analisou as causas globais de natimortos publicada em 2017 evidenciou que as causas placentárias eram uma das principais contribuintes para a morte fetal intrauterina em todos os ambientes, mas muitas destas condições eram mal definidas por falta de padronização entre os países ao analisar a placenta⁶.

6.1. Corioamnionite: a infecção silenciosa

Chama-se corioamnionite toda e qualquer infecção que possa atingir a placenta, as membranas fetais, o líquido amniótico e a cavidade uterina^{51,52}. É considerada uma condição complexa e ainda não totalmente compreendida, mas muito comum, com aumento significativo do risco de morbidade materna e neonatal^{51,52,53,54}.

Caracterizada por ser uma doença infecciosa polimicrobiana não tradicional, a corioamnionite geralmente é causada por microorganismos que não são considerados tradicionalmente patógenos, de baixa virulência e que podem colonizar o líquido amniótico por longos períodos sem que a mãe e o feto apresentem sintomas de infecção⁵⁴. E este é o seu grande problema: é uma doença silenciosa, amplamente associada a desfechos adversos na gestação, sequelas neonatais graves, paralisia cerebral e morte fetal intrauterina^{52,54}.

A infecção intrauterina pode ser classificada em clínica e subclínica, de acordo com a presença ou ausência de sinais laboratoriais e clínicos. Na forma clínica, há presença de febre materna, taquicardia fetal ou materna, aumento dos leucócitos e aumento da sensibilidade uterina. A corioamnionite histológica, que é a forma muito mais comum, é assintomática e só é diagnosticada retrospectivamente, através do exame anatomopatológico da placenta^{51,52}.

A corioamnionite subclínica apesar de estar relacionada a resultados adversos maternos, fetais e neonatais significativos, é frequentemente subestimada devido à falta de exames anatomopatológicos da placenta pós-parto, levando a um retardo de tratamento em algumas morbidades neonatais precoces⁵².

As alterações laboratoriais e os sinais maternos e fetais geralmente utilizados para diagnosticar corioamnionite possuem baixo valor preditivo, aparecem tardiamente e não são confiáveis para a identificação da infecção aguda⁵¹.

Estima-se que 10 a 20% dos natimortos em países de alta renda são causados por infecção intrauterina⁵⁵. Entretanto, a prevalência da morte fetal intrauterina decorrente de corioamnionite é muito incerta e subestimada, uma vez que os sintomas clínicos e sinais de infecção na maioria das vezes não se manifestam e, se não há realização do estudo da placenta e do cordão umbilical, a causa da morte não pode ser identificada⁵⁵.

Além disso, a maioria das mortes fetais devido a infecção ocorrem mais cedo na gestação, fazendo com que várias perdas fetais ocorridas entre 20 e 28 semanas não sejam incluídas em muitos estudos que consideram natimortos apenas após as 28 semanas de gestação, subestimando assim, o papel da infecção intrauterina na causa da morte fetal.

Apesar da grande maioria dos casos de corioamnionite ser causado por bactérias, estudos comprovam que outros agentes aumentam consideravelmente o risco de natimorto, como o vírus do HIV e a sífilis (que causa 8% de natimortos em todo o mundo), entre outros⁵⁶. Acredita-se que devido ampla quantidade de patógenos que certamente infectam as mães durante a gravidez, nem todos são capazes de afetar o feto e causar desfechos adversos na gestação. Supõem-se que uma série de fatores influenciem a transmissão fetal e a morte intrauterina, como o caminho dos organismos até o feto (via ascendente da vagina ou através da placenta), a carga viral ou

bacteriana que chega à placenta e ao feto e a idade gestacional em que os patógenos invadiram as membranas e líquido amniótico⁵⁶.

Acredita-se, portanto, que o impacto das infecções na proporção da causa da morte fetal intrauterina seja subestimado e que existem muitas lacunas em branco para que se possa compreender o papel das infecções nas complicações obstétricas, especialmente a natimortalidade⁵⁶. É provável que grande parte da porcentagem de natimortos presente nos estudos mundiais deva-se a infecções que não foram corretamente diagnosticadas devido à falta de exames e sinais clínicos⁵⁶.

A infecção geralmente segue uma história natural que se inicia por microorganismos que na maioria das vezes ascendem da vagina, entram em contato com as membranas, ganham acesso à cavidade amniótica e posteriormente ao feto⁵⁷. As diversas camadas de membranas que envolvem a gestação (endométrio, decídua, córion e âmnio) formam um sistema de defesa muito ativo para proteger o feto dos patógenos, mas que talvez não sejam eficientes no impedimento da passagem de microorganismos comensais benignos⁵⁴.

Quando a infecção ainda é limitada à decídua e ao córion a inflamação é detectada dentro das membranas maternas (corioamnionite histológica). A partir do momento que atinge o âmnio, a inflamação já parece ser também de origem fetal. O estágio final da corioamnionite é onde finalmente ocorre a invasão fetal por microorganismos. Tanto a chegada dos microorganismos no feto quanto a contaminação da cavidade amniótica podem desencadear uma resposta inflamatória sistêmica no feto, a chamada funisite, que é somente diagnosticada no exame anatomopatológico do cordão umbilical⁵⁷.

A presença de funisite no exame do cordão está associada a uma resposta inflamatória fetal muito mais grave e intensa do que a ausência dela³⁰. Sua presença é a marca histopatológica da presença da temível síndrome de resposta inflamatória sistêmica fetal³².

A síndrome de resposta inflamatória sistêmica fetal está relacionada à ativação endotelial, um mecanismo chave no desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos, que pode causar a vasculite, anomalias congênitas, hidropsia fetal, aborto, morte intrauterina, trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas ovulares²⁶. Essa resposta exagerada fetal à invasão microbiana da cavidade amniótica progride para a disfunção de múltiplos órgãos (sistema hematopoiético, suprarrenais, coração, cérebro, pulmões e pele), septicemia e acaba em morte se não ocorre o nascimento ou em sequelas neonatais graves quando o parto ocorre⁵⁸.

Assim, os recém-nascidos com funisite apresentam risco aumentado de deficiência neurológica e paralisia cerebral, pois a inflamação do feto é considerada a principal responsável por complicações no período intraútero e nos primeiros dias de vida, bem como na infância⁵⁸.

Acredita-se que a lesão cerebral causada pela corioamnionite deve-se à isquemia causada pela vasoconstrição da placenta em resposta à inflamação e, também, pela circulação das citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio que atingem populações de células cerebrais vulneráveis⁵². As novas evidências sugerem que até 80% dos casos de paralisia cerebral ocorrem devido a fatores pré-natais e que a asfixia durante o nascimento desempenha um papel muito pequeno. A infecção intrauterina tem sido associada como fator de risco importante para paralisia cerebral, uma vez que a resposta inflamatória fetal

contribui para a lesão cerebral neonatal e subsequente paralisia cerebral. Estudos que demonstram níveis elevados de citocinas no sangue de neonatos com paralisia cerebral sustentam a hipótese de que a paralisia é precedida por uma condição inflamatória perinatal⁵⁹.

Além de todos os riscos que mãe e feto estão expostos quando a corioamnionite se desenvolve, ela é uma causa comum de parto prematuro e ruptura prematura de membranas ovulares e estas, por si só, são uma das principais causas de mortalidade perinatal e morbidade a longo prazo^{51,52,57}. Estima-se que pelo menos 25% de todos os nascimentos prematuros ocorram como resposta inflamatória exagerada em mães com invasão bacteriana na cavidade amniótica^{51,57,58}.

Quando ocorre a infecção, citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 e o fator de necrose tumoral são produzidas pelos tecidos intrauterinos em resposta a presença das bactérias. Elas induzem a produção de prostaglandinas que desencadeiam o trabalho de parto prematuro ou a ruptura prematura de membranas ovulares fetais^{51,58}.

Esse processo de parto prematuro em gestações complicadas com corioamnionite leva muitas vezes a um natimorto intraparto devido a intolerância do feto, já comprometido, ao trabalho de parto e ao parto⁵⁵.

Entretanto, estudos sugerem que o desencadeamento do parto prematuro é a única tentativa do feto de sobreviver à infecção e que, fetos que morrem intraútero, são aqueles que falharam em desenvolver uma resposta imune suficiente grande para desencadear as contrações e seu parto⁶⁰.

No feto, a presença de infecção materna já foi relacionada a aumento da admissão em UTI neonatal, anomalias congênitas, hidropsia, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, sepse neonatal, sequelas neurológicas e morte intraútero ou neonatal⁵¹.

No que se refere aos desfechos maternos, a infecção intrauterina pode causar bacteremia, sepse, infecção de ferida operatória, aumento das chances de cesárea e parto prematuro, ruptura prematura de membranas, histerectomia, hemorragia pós-parto e até mesmo mortalidade materna⁵¹.

Em uma metanálise que analisou as causas globais de natimortos publicada em 2017 evidenciou a infecção como a principal causa de morte fetal intraparto⁶. Em um outro estudo que analisou 451 placentas de fetos mortos intraútero em um estudo norueguês encontrou a infecção como achado mais comum, presente em 22,1% dos exames⁵⁰.

Quando as placentas de 512 natimortos foram estudadas, evidenciou-se que aqueles relacionados à infecção ocorreram em idades gestacionais mais baixas e faleceram mais frequentemente durante o parto em comparação aos outros fetos mortos por outras causas⁵⁵.

Um estudo retrospectivo de 2.372 placentas realizado na China mostrou que a presença de corioamnionite esteve associada a mais admissões em UTI neonatal, asfixia no parto com necessidade de reanimação, hemorragia intraventricular, síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido e sepse neonatal em comparação às gestantes sem evidência de infecção. Além disso, a taxa de mortalidade neonatal foi significativamente maior em gestantes com

evidência histológica de corioamnionite em relação àquelas com infecção clínica e com ausência de infecção⁵².

Analisando os desfechos maternos, um estudo de coorte com mais de 221 mil mulheres evidenciou que o parto cesáreo foi mais frequente entre mulheres com corioamnionite. Entre as pacientes com infecção que foram submetidas a cesariana, houve significativamente maior taxa de transfusão pós-parto, infecção de ferida operatória e admissão materna em UTI do que aquelas sem corioamnionite⁵³.

A infecção por HIV também está fortemente associada a parto prematuro, baixo peso ao nascer, restrição de crescimento fetal e morte fetal intrauterina. O risco de eventos adversos na gestação parece ser maior em casos de carga viral alta, doença materna mais avançada, coinfeção e sem uso de terapia antiretroviral^{56,89}.

A fisiopatologia que explica como a infecção pelo HIV resulta nestes desfechos adversos gestacionais ainda não é esclarecida, tendo em vista que nenhuma causa ou lesão específica na placenta foi encontrada. Estudos recentes sugerem que a infecção materna por HIV possa induzir um estado crônico de inflamação e ativação imune e que cause a interrupção de processos imunológicos normais da manutenção da gestação saudável. Ainda se acredita que o vírus possa ter efeito direto no crescimento e função da placenta⁸⁹.

Devido à alta prevalência da infecção pelo HIV em mulheres em idade reprodutiva e tendo em vista o risco elevado de morte fetal, parto prematuro e restrição de crescimento, a infecção pelo HIV é um dos principais contribuintes para a carga mundial de morbidade e mortalidade fetal e neonatal⁸⁹.

A sífilis sem tratamento ainda é uma das principais causas de natimorto em todo mundo^{56,91}. Acredita-se que cerca de 8% das mortes fetais intrauterinas possam ocorrer devido a patologia⁹¹. E, se a mãe está infectada e não tratada, cerca de 40% dos fetos morrerão antes de nascer⁹². Além do risco de morte fetal, também está associada a aborto, parto prematuro e restrição de crescimento fetal⁹¹.

A maioria dos estudos afirma que a sífilis possui um risco relativo para natimorto de 2 a 5 vezes, mas já houve estudos em que este número chegou a 18 vezes em gestantes com a doença ativa. O mecanismo mais comum de morte fetal causado pela sífilis parece ser a infecção placentária, que diminui o fluxo sanguíneo para o feto. Entretanto, a infecção fetal direta também desempenha um papel importante⁹².

As infecções sexualmente transmissíveis HIV e sífilis ocupam, junto com a diabetes e os distúrbios hipertensivos, as principais doenças maternas que responsáveis pela morte fetal intrauterina⁹⁰.

Já foram identificados pelo menos 40 patógenos (incluindo bactérias, vírus, parasitas e fungos) que podem ser implicados como causadores de morte fetal. Mais de 130 bactérias diferentes podem causar corioamnionite ou via ascendente ou transplacentária⁹².

6.2. Peso da placenta

Vários estudos já mostraram que a placenta influencia o peso do feto até o seu nascimento e que suas anormalidades podem levar a diminuição do suprimento sanguíneo e resultar em baixo peso ao nascer, restrição de

crescimento e morte fetal intraútero^{61,62}. De acordo com os estudos recentes, placentas grandes e pequenas em relação ao peso do feto e ao percentil esperado para a idade gestacional estão associadas à morte fetal intrauterina⁶³.

Para sobreviver e suprir suas necessidades metabólicas, o feto precisa de uma quantidade de placenta ideal. Placentas pequenas são menos funcionais, possuem uma capacidade reduzida de fornecer oxigênio ao feto e podem causar morte fetal em gestações a termo e pós termo devido à falta de nutrição do conceito⁶³. Pois, à medida que ele cresce, não recebe oxigenação suficiente e morre⁶³. Em um dos estudos retrospectivos para avaliação de causas de natimortos as placentas dos fetos que morreram intraútero foram menores do que esperado para a idade gestacional⁶⁴.

O que as novas evidências sugerem é que placentas com percentil abaixo de 10 para a idade gestacional, por si só, confirmam o diagnóstico de má perfusão placentária materna⁸⁷.

Após os famosos estudos de Barker que mostraram uma correlação entre peso placentário acima do normal e complicações cardiovasculares na vida adulta, houve um aumento importante também no interesse do peso aumentado da placenta e na sua relação com eventos adversos fetais⁶⁵.

O exato mecanismo pelo qual a placenta é estimulada a crescer ainda não está totalmente claro⁶². Mas, acredita-se que a placenta possa atuar como um sensor do sofrimento e da hipóxia fetal e que o feto comprometido possa enviar sinais à placenta alertando sobre a falta de oferta de oxigenação. Acredita-se que a placenta monitore a condição fetal e reaja aumentando seu peso, a fim de salvar o feto, atendendo suas demandas⁶².

Já foi encontrada uma redução da vascularização das vilosidades coriônicas periféricas em mortes fetais no segundo trimestre. Essa redução do fluxo sanguíneo e a hipóxia do feto e da placenta podem iniciar mecanismos angiogênicos compensatórios por meio do crescimento placentário⁶³. O aumento da placenta pode ser uma resposta biológica a um feto ameaçado, mas em algumas situações o crescimento compensatório da placenta pode não ser suficiente para garantir a sobrevivência do feto⁶³.

Além disso, como o peso fetal baixo pode ser devido a um feto constitucionalmente pequeno e como um feto com peso normal pode ainda ter uma restrição de crescimento, introduziu-se o índice placentário (PW/FW), obtido através da divisão do peso da placenta pelo peso fetal, para ser indicativa da função placentária e um dos fatores determinantes para o potencial de crescimento fetal⁶¹.

Para alguns estudiosos, alta razão PW/FW mesmo em fetos com peso normal demonstra uma hipertrofia adaptativa da placenta em resposta à desnutrição fetal, ou seja, um sinal de estresse obstétrico, em que a placenta cresce a fim de salvar o feto⁶². Altos índices placentários são encontrados em casos de tabagismo, anemia materna e diabetes gestacional, ou seja, doenças maternas que diminuiriam a oferta de oxigênio ao conceito e estimulariam a placenta a crescer a fim de diminuir o estresse fetal^{62,65}. Bebês com alta razão PW/FW já evidenciaram possuir um risco aumentado de admissão da UTI neonatal, baixo Apgar ao nascer e acidose intraparto⁶².

Acredita-se que o índice placentário baixo seja indicativo de alterações patológicas da própria placenta⁶¹ e que uma alta relação PW/FW além de estar ligado a eventos adversos fetais, esteja relacionado a um aumento do risco de

doenças crônicas na vida adulta⁶². Assim, nos últimos anos, o índice placentário passou a ser considerado um melhor preditor de riscos à saúde do feto do que o peso ao nascer ou o peso da placenta por si só⁶². Por isso, vários estudos já foram feitos para avaliar a relação do peso da placenta com o peso fetal (PW/FW) e os possíveis desfechos gestacionais adversos⁶².

Fetos vivos com restrição de crescimento intrauterino possuem um índice placentário anormal em relação aos fetos sem restrição⁶¹. Em natimortos por restrição de crescimento o peso fetal costuma ser ainda mais baixo do que aqueles que sobrevivem, enquanto os nascidos vivos possuem um aumento do peso placentário em relação aos natimortos. Por isso o índice placentário algumas vezes não difere tanto quanto os restritos nascidos vivos. Isso ocorre porque por mais que a função placentária seja ainda mais prejudicada em natimortos, o peso fetal destes bebês é ainda muito menor do que aqueles que sobrevivem, mascarando muitas vezes a relação peso placentário/peso fetal⁶¹.

Um estudo realizado com o intuito de descobrir se o peso da placenta era diferente em gestações sem complicações pré-natais, os estudiosos encontraram um aumento significativo do peso da placenta nos fetos pequenos para a idade gestacional, apoiando a hipótese de que uma razão placentária aumentada reflete a subnutrição intrauterina⁶⁵.

Além da teoria da hipertrofia da placenta, as infecções podem causar aumento o do peso placentário, contribuindo em parte pelos resultados ruins encontrados em fetos com placentas grandes⁶³.

Em um estudo de 2011 houve um aumento significativo do risco de resultados neonatais adversos curto prazo em recém-nascidos com índice placentário alto, independente de outros fatores de risco⁶².

Um estudo norueguês que analisou 534.892 nascimentos mostrou que em qualquer período da gestação, o peso médio da placenta e o peso médio ao nascer foram maiores em gestações com nascidos vivos em comparação com os natimortos. A relação PW/FW diminuiu com a duração da gestação em ambos os grupos de fetos, mas a diminuição foi mais pronunciada em natimortos⁶³. Nas mortes fetais a partir da 39 semana de gestação, 50% dos nascimentos possuíam o índice placentário no mais baixo percentil. Além disso, os natimortos no segundo trimestre possuíam 37% de relação PW/FW no mais alto percentil. Assim, tanto placentas grandes quanto pequenas em relação ao tamanho do feto foram associadas a morte fetal, sendo alta relação PW/FW associada a morte precoce e baixa relação associadas a morte ao termo⁶³.

6.3. Peso fetal

A restrição de crescimento fetal é um dos fatores de risco mais importantes para natimortos, especialmente em ambientes com muitos recursos. Muitos estudos já demonstraram um aumento de várias vezes o risco de morte fetal intrauterino em fetos pequenos para a idade gestacional^{2,66,86}.

A restrição de crescimento fetal está tão fortemente ligada a natimortalidade que a história materna de parto anterior com crescimento restrito está entre os fatores de risco mais fortes para morte fetal intrauterina⁶⁷. Fetos com peso abaixo de décimo percentil são encontrados aproximadamente duas

a três vezes mais frequentemente entre os natimortos do que entre os nascidos vivos⁸⁶.

Muitas causas de restrição de crescimento fetal já foram relatadas na literatura. Elas incluem patologias maternas, fetais e anormalidades do cordão umbilical e da placenta. Como fetos pequenos são importantes fatores de risco para morte fetal intrauterina é importante avaliar porque ocorreu a restrição de crescimento⁶⁸.

Acredita-se que o crescimento fetal abaixo do esperado seja um marcador de placenta insuficiente. Os danos placentários levariam a uma diminuição da função do órgão, causando um decréscimo no fluxo sanguíneo e nutrientes que chegam ao feto, resultando em falha no crescimento fetal². A fisiopatologia que explica o baixo peso do feto inclui anormalidades vasculares da placenta, desenvolvimento anormal do órgão e focos de trombose. Além disso, pode haver deposição de fibrina que também indica danos funcionais. A corioamnionite também contribuiu para danos placentários que podem causar restrição de crescimento fetal, pois mediadores inflamatórios promovem a trombose na placenta².

Se por um lado as anormalidades da placenta podem reduzir o peso do órgão devido a alterações atróficas e isquêmicas, a fisiopatologia dos fetos com crescimento restrito e anormalidades do cordão é explicado pela vasculopatia que predispõem a formação de trombos e dificuldade que o sangue encontra em seguir seu caminho pelo cordão⁶⁸.

Em um grande estudo sueco, fetos com percentil abaixo de 10 tiveram um risco seis vezes aumentado de morte intrauterina⁶⁶. Em outro estudo que

analisou 319 natimortos e 1.119 nascidos vivos, o peso fetal ao nascer em casos de fetos com morte fetal intrauterina também foi significativamente menor que os nascidos vivos¹.

Em outro estudo com 3.434 fetos pequenos ao nascer os fatores de risco identificados incluíram formas placentárias anormais, inserção anormal do cordão umbilical, hiperenovelamento do cordão e cabos curtos. Menores pesos da placenta foram encontrados em casos de formas placentárias anormais, inserção anormal do cordão e cordão umbilical curto. Os autores evidenciaram que o peso do feto era pequeno quando os casos apresentavam anormalidades placentárias e do cordão umbilical⁶⁸.

Se por um lado há uma associação bem estabelecida entre fetos pequenos para a idade gestacional e natimortos, o risco de fetos grandes para a idade gestacional ainda é fonte de estudos. Como vários estudos já mostraram correlação entre peso excessivo e morte fetal, a hipótese desenvolvida é que as demandas nutricionais do feto grande excedam a capacidade da placenta em atendê-las, causando hipóxia fetal⁶⁹.

Quando 52.749 gestações únicas foram avaliadas, o risco de mortalidade fetal intraútero entre os fetos com crescimento acima do esperado só foi significativamente maior em gestações acima de 36 semanas e que a presença de diabetes gestacional afetava ainda mais o risco⁶⁹.

Em um grande estudo realizado em 59 hospitais nos Estados Unidos sobre crescimento fetal anormal e risco de mortalidade intraútero, os autores evidenciaram que tanto o peso fetal abaixo do percentil 10 quanto acima do percentil 90 estavam significativamente associados a natimortalidade. E,

sugeriram que a mesma vigilância que é feita hoje em fetos pequenos seja também realizada em fetos grandes, a fim de diminuir o risco de morte intrauterina⁷⁰.

6.4. Hematoma retroplacentário e descolamento de placenta

O descolamento de placenta caracteriza-se pela separação da placenta da parede uterina antes do parto e após as 20 semanas de gestação^{71,72}. A doença é considerada um dos fatores de risco mais significantes para a morbidade e mortalidade perinatal^{71,73} e é responsável por cerca de 12% das mortes intraútero⁷⁴.

A maioria dos casos ocorre de forma rapidamente, aguda, causando perda significativa de sangue materno e hipóxia fetal. O descolamento também pode ocorrer de forma crônica, devido a uma disfunção placentária que aos poucos diminui a área de troca de oxigênio e nutrientes para o bebê⁷¹.

A doença ocorre devido a uma ruptura das arteríolas espiraladas, que causa uma hemorragia na decídua basal, formando um hematoma retroplacentário⁷². Na ruptura de mais de 30% das arteríolas ou um terço do sistema arterial no útero, ocorre o descolamento abrupto grave, também conhecido como “drama vascular de Couvelaire”, onde nestes casos, a mortalidade fetal é de 100%. Em hematomas retroplacentários menores o feto está vivo, mas em grande sofrimento⁷².

As causas da formação do hematoma de placenta são na maioria das vezes desconhecidas. Alguns estudos demonstram que traumas sofridos pela mãe podem ser a causa do descolamento em até 59% dos casos, mas algumas

doenças crônicas como diabetes e hipertensão também estão entre os fatores de risco²⁶.

Estudos sugerem que independente a forma que se mostra o descolamento, agudo ou crônico, ele resulta de um longo processo patológico que inicia cedo na placenta e termina com a extensão do descolamento e a hipoxia fetal final^{72,75}. E essa hipótese é apoiada pela alta associação de descolamento de placenta com restrição de crescimento fetal, sugerindo que os danos placentários crônicos possam ser a verdadeira causa do descolamento, e que talvez um evento agudo o incite^{74,75}. Estudos sugerem que o descolamento está associado com vasculatura placentária anormal, trombose e perfusão reduzida da placenta⁷⁴.

Entre os possíveis desfechos adversos relacionados ao descolamento e aos hematomas placentários, destaca-se o risco de baixo peso ao nascer, prematuridade e mortalidade fetal⁷¹. A fisiopatologia que explica a restrição de crescimento pode estar relacionada a estados de hematomas crônicos, que diminuem as trocas materno-fetais desde cedo na gestação, causando hipóxia fetal⁷¹.

Os fetos que sobrevivem possuem um risco maior de paralisia cerebral, hemorragia intraventricular, síndrome do desconforto respiratório e apnéia neonatal⁷³. A hipótese de que os hematomas venham de um dano placentário crônico explica o risco de desfechos adversos nos fetos que sobrevivem ao descolamento, pois acredita-se que eles já estavam sob condições de hipóxia intrauterina há muito tempo⁷⁵.

Assim como ocorre na corioamnionite, é provável que casos de trabalho de parto prematuro sejam desencadeados por reflexo de pequenos hematomas placentários que estimulam as contrações uterinas, com o intuito de salvar o feto desencadeando o parto⁷¹. O descolamento está associado a um risco de 20 a 40% de parto prematuro⁷⁵. Estudos sugerem que o extravasamento de sangue na placenta possa causar uma necrose decidual, que inicia um processo de produção de prostaglandinas, iniciando o trabalho de parto⁷⁵.

Em um estudo 27% dos casos de descolamento prematuro de placenta ocorrem sem nenhuma relação com distúrbio hipertensivo ou restrição do crescimento fetal. A dificuldade de prever descolamento de placenta é uma limitação para reduzir a incidência de morte fetal intrauterina⁷⁶.

A análise de 100 placentas de natimortos evidenciou que o hematoma retroplacentário isolado foi causa direta da morte fetal em 16% dos casos e o foi o principal contribuinte para a morte fetal de fetos prematuros⁸⁵.

Em uma revisão sistemática de 2017 o risco de cesariana de emergência foi relatado em até 61,8% dos casos, com um aumento de 3,5 a 31 vezes maior de necessidade de nova intervenção cirúrgica após cesariana e histerectomia. Além disso, houve um risco de até 17,9 vezes maior de hemorragia pós-parto e necessidade de transfusão de hemocomponentes, além do aumento de risco significativo para várias complicações clínicas graves maternas. O parto prematuro foi encontrado como um dos desfechos mais comuns em descolamento de placenta. Nesta metanálise, o descolamento de placenta foi considerado o maior fator de risco para morte fetal intrauterina, presente em até 51,8% dos casos da patologia⁷¹.

Um estudo retrospectivo entre 1987 e 2005, com mais de um milhão de crianças, publicado em 2018, mostrou que as crianças que sobrevivem ao descolamento de placenta possuem uma mortalidade neonatal e na primeira infância maior do que o grupo de fetos que não nasceu de placentas com áreas de descolamento⁷³.

Em outro estudo que analisou 10 anos de partos de fetos únicos encontrou um risco 9 vezes maior de natimortos em casos de descolamento de placenta. Entre os fetos que sobreviveram, a idade gestacional média do nascimento foi de 2 semanas gestacionais a menos que que fetos sem hematomas de placenta. O risco de nascido pequeno para a idade gestacional em casos com descolamento foi de 34,7% em comparação a 6,7% de casos sem hematoma retroplacentário. No que se refere ao risco de parto prematuro, mulheres com hematoma retroplacentário apresentaram um risco de quase 40%, contra 9% em mulheres sem hematoma⁷⁵.

Em um estudo com 46.731 casos de descolamento de placenta, os bebês que nasceram possuíam menor peso ao nascer, e não foi devido ao parto prematuro, mas em razão de possuíram um percentil de peso mais baixo para a idade gestacional, mostrando que a restrição de crescimento fetal é um dos fatores de risco para a patologia e que a doença está ligada a uma disfunção crônica da placenta⁷⁴. Neste mesmo estudo o risco de descolamento diminuiu à medida que o percentil de peso fetal aumentou. A mortalidade geral de fetos em pacientes com descolamento de placenta foi 15 vezes maior que a mortalidade entre as outras gestações. E, quando considerado somente fetos com 40 semanas de gestação, a mortalidade foi 19 vezes maior⁷⁴.

Acredita-se que o descolamento da placenta, a pré-eclâmpsia e a restrição de crescimento fetal façam parte de um mesmo grupo de patologias, denominadas de doenças isquêmicas da placenta. Portanto, pacientes com história de qualquer uma delas em gestações anteriores possui risco significativamente maior de desenvolver qualquer outra doença isquêmica da placenta no futuro⁷¹.

6.5. O consenso de Amsterdam e as lesões de má perfusão materna e fetal

Em 2015 patologistas perinatais e placentários e especialistas em medicina fetal foram convidados para participar de um workshop para confeccionar recomendações padrões para exame e amostra da placenta e definir critérios de diagnóstico para lesões placentárias. O grupo se reuniu para discussão e apresentação de evidências no que se refere a patologia da placenta^{77,87}. Foi neste mesmo consenso que se definiu que o peso da placenta e a proporção do peso do órgão pelo peso fetal eram indicativos de capacidade de reserva e função da placenta^{77,87}.

Uma das outras recomendações do consenso foi a de agrupar lesões que causam a chamada “má perfusão vascular materna”, que prejudica a função placentária na gestação. As lesões nesta categoria incluem os infartos acima de 5% do tamanho do órgão, hemorragia retroplacentária, anormalidades da maturação placentária, hipoplasia de vilos, arteriopatia decidual e corangiome⁷⁷. Este grupo de lesões são importantes clinicamente porque estão associadas a morte fetal, trabalho de parto prematuro e doenças como pré-eclâmpsia e

restrição de crescimento intrauterino. Além disso, a presença destas lesões já provou ser fator de risco para paralisia cerebral e encefalopatia neonatal⁷⁸.

Os infartos são as lesões de má perfusão placentária mais conhecidas. Eles se desenvolvem em áreas de hipóxia profunda e geralmente ocorrem após a oclusão de uma artéria espiralada. Com a oclusão as vilosidades morrem, cessando o fluxo sanguíneo e causando colapso do espaço intervilosos⁸⁷.

Em um estudo que incluiu 688 mortes neonatais e 993 mortes fetais intrauterinas durante o trabalho de parto mostrou que a presença de infartos placentários está associada a eventos adversos na gestação, dobrando o risco de morte perinatal, paralisia cerebral, restrição de crescimento fetal e encefalopatia hipoxico-isquêmica⁷⁹.

Outra lesão significativa nesse mesmo grupo é a corangiiose. Na tentativa de melhorar a hipóxia fetal crônica, os capilares vilosos da placenta se desenvolvem causando hipervascularidade extrema do órgão, chamada de corangiiose^{80,81}. Acredita-se que a doença se desenvolva por falta de oxigenação fetal causada por fatores maternos que diminuam a eficiência da placenta, por fatores placentários que diminuam a eficiência do órgão ou por fatores fetais que causem restrição de crescimento intrauterino no feto e estimulem a placenta a tentar reverter a hipoxemia⁸¹.

Apesar da etiologia da corangiiose não ser totalmente conhecida, acredita-se que a hipóxia fetal induza a expressão de fatores de crescimento vascular na placenta, causando um crescimento excessivo dos capilares vilosos e aumento da atividade proliferativa do tecido conjuntivo⁸¹. A alteração é encontrada em 5 a 7% das placentas de bebês internados na unidade de terapia intensiva

neonatal e está relacionada ao aumento da morbidade e mortalidade fetal. Além do aumento da mortalidade, a corangiose já foi relacionada a Apgar baixo ao nascer, acidemia fetal, parto prematuro, paralisia cerebral, restrição de crescimento fetal e aumento da admissão em UTI neonatal^{80,81}.

Uma outra patologia placentária associada a morte fetal é a maturação defeituosa da placenta. Em gestações acima de 34 semanas a crescente demanda do feto necessita de um aumento do número de vilosidades terminais e formação de membranas sinciciocapilares nestas vilosidades, que tornam o local ideal para a troca entre o feto e a mãe. Casos em que envolvem defeito de maturação, estas adaptações não ocorrem, causando uma redução no fluxo das vilosidades terminais³¹ e que em muitos casos é grave o suficiente para causar a morte fetal⁸⁵.

Estudos de exames anatomopatológicos de placentas indicaram que um defeito de maturação aumenta o risco de morte fetal em até 70 vezes, principalmente após 35 semanas de gestação. Além disso, mulheres com defeito na maturação da placenta possuem risco significativo de recorrência em gestações posteriores⁸².

Outra alteração significativa neste grupo é a hipoplasia dos vilos. A hipóxia fetal prolongada leva a um aumento da resistência nos vasos fetais, que se manifesta como alterações no fluxo diastólico final na artéria umbilical ao estudo Doppler. O aumento da resistência diminui o fluxo sanguíneo fetal através da circulação da placenta, reduzindo a quantidade de oxigênio extraído pelo sangue fetal. Assim, os níveis de oxigênio na placenta aumentam, causando um padrão reacional chamado de hipoplasia vilosa distal⁸⁷.

A hipoplasia vilosa distal requer um curso prolongado de hipóxia fetal para que possa surgir. Geralmente está presente em casos de diástole zero ou ausente na artéria umbilical, índice de pulsatilidade aumentado nas artérias uterinas e restrição de crescimento fetal⁸⁷.

O aumento dos nós sinciciais é uma outra alteração placentária também relacionada a má perfusão materna que há mais de 80 anos é associada a resultados adversos na gravidez. O aumento dos nós é um achado frequente em placentas de pacientes com pré-eclâmpsia e, quanto mais grave é a patologia, maior é a porcentagem placentária acometida pela anormalidade de proliferação dos nós. Também já foi associada a crescimento intrauterino restrito, infecção materna por malária, gestantes com síndrome do anticorpo fosfolipídeo e gestações em altas altitudes⁹⁹.

Evidências recentes sugerem que as patologias de má perfusão vascular materna são, junto com a corioamnionite e o hematoma retroplacentário, uma das causas mais comuns de parto prematuro e ruptura prematura de membrana ovulares⁸⁷ e que estão presentes em cerca de um terço das pacientes com parto prematuro espontâneo.

Quando 100 placentas de natimortos foram analisadas a fim de encontrar evidências de causa da morte fetal, as lesões de má perfusão vascular materna foram as alterações mais prevalentes, presentes em 40% dos anatomopatológicos⁸⁵.

Em um estudo com 20.091 nascimentos, a evidência de lesões de má perfusão placentária foi mais comum entre prematuros do que entre os nascidos a termo (50,6% e 32,8%, respectivamente) e junto com a corioamnionite, foi a

principal alteração encontrada em placentas de fetos nascidos antes do termo. Os recém-nascidos com lesões de má perfusão no exame da placenta apresentaram significativamente menor peso ao nascer do que o grupo em que não foram encontradas estas alterações. No que se refere aos desfechos adversos fetais, fetos nascidos de placentas com evidências de má perfusão apresentaram risco significativamente maior de hemorragia intraventricular e síndrome do desconforto respiratório nos recém-nascidos⁸⁸.

No que se refere ao cordão umbilical, a recomendação do Consenso de Amsterdam foi agrupar lesões no grupo de “má perfusão vascular fetal” que se caracterizam por obstruções do fluxo sanguíneo resultando em uma série de efeitos adversos ao feto, como trombose e obliteração de vasos⁷⁷.

A trombose dos vasos umbilicais é uma complicação rara e difícil de ser diagnosticada na gravidez, presente na artéria umbilical em cerca de 0,0025 a 0,045% das gestações e na veia umbilical em 0,08 a 0,1% dos partos⁸³.

Apesar da patogênese da trombose nos vasos fetais ainda não ser totalmente definida, está associada a aumento da morbidade fetal e perinatal e mortalidade intraútero. Acredita-se que possa ser causada por anormalidades no cordão umbilical e por problemas de saúde materno e fetal, como estado alterados de coagulação, infecções (inclusive a corioamnionite) e tabagismo⁸³.

A trombose dos vasos fetais foi associada a infartos de órgãos, paralisia cerebral, hemorragia maciça, restrição de crescimento fetal e aumento significativo da mortalidade⁸⁴.

Um estudo com autópsias e exames anatomopatológicos da placenta e do cordão umbilical em 317 natimortos encontrou uma prevalência de 10% de

mortes por trombose de vasos fetais e em 71,9% dos casos a patologia esteve associada a outras anormalidades do cordão umbilical⁸⁴.

6.6. Outras alterações placentárias:

A anemia falciforme está associada com significativa morbidade e mortalidade durante a gestação. É considerada uma condição materna com alto risco gestacional, pois exacerba o quadro fisiopatológico preexistente da doença e está associada a aumento da necessidade de oxigênio pelo feto e placenta. Dentre o aumento de risco de eventos adversos na gestação, já foi relatado morte fetal intrauterina (RR 3.94), recém-nascido pequeno para a idade gestacional (RR 3.72), pré-eclâmpsia (RR 2.43) e parto prematuro (RR 2.21)⁹³.

Estudos com placentas de mães com anemia falciforme identificaram uma série de alterações na sua morfologia e funcionamento: numerosos infartos, hematomas subcorônicos, imaturidade dos vilos e depósitos de fibrina⁹³. A quantidade de alterações isquêmicas explica o menor peso da placenta nesta população, bem como a restrição de crescimento fetal comum nestas gestações⁹⁴.

Outra anomalia encontrada na placenta no presente estudo diz respeito a incompatibilidade Rh. É caracterizada por uma doença causada por incompatibilidade sanguínea entre a mãe e o feto, em que o bebê recebe antígenos do pai que são estranhos à mãe, gerando passagem transplacentária de anticorpos maternos ao feto. A doença produz sérios efeitos sobre o feto e a placenta durante a vida intrauterina⁹⁷.

As alterações no anatomopatológico da placenta devem-se a reação imunológica entre os anticorpos maternos e fetais que ocorrem dentro das vilosidades coriônicas e de outras partes do órgão. Elas iniciam com a necrose sincicial e o espessamento da membrana basal devido a deposição de componentes antígeno-anticorpo. A extensão dos danos é tão grande a ponto de prejudicar a eficiência do órgão e reduzir o fluxo sanguíneo fornecido ao feto, causando restrição de crescimento e morte intrauterina⁹⁷.

JUSTIFICATIVA

O número de casos de natimortos em todo mundo é alarmante. A cada ano, mais de dois milhões e meio de bebês já no terceiro trimestre da gestação morrem antes de nascer. O índice de casos é tão grave que a morte fetal intrauterina ocupa a quinta principal causa de morte, ficando atrás apenas de doenças cardíacas isquêmicas, acidente vascular cerebral, doença pulmonar obstrutiva crônica e infecções respiratórias⁷⁴.

Apesar de já ter sido conquistada uma melhora significativa nas taxas de mortalidade materna, neonatal e infantil, a taxa de natimortos cai muito mais lentamente em alguns países e, em outros, mantém-se estagnada já há bastante tempo⁷⁴.

A razão para essa falta de melhoria na prevenção dos natimortos reside na dificuldade de entendimento da causa da morte. A compreensão limitada dos motivos que levam o feto a falecer intraútero antes ou durante o trabalho de parto impede que estratégias sejam feitas para definir diagnósticos que possam salvar essas vidas enquanto é tempo. Mas, a taxa de fetos que morrem sem causa da morte explicada varia de 25 a 40% entre os estudos⁷⁴.

Por outro lado, definir a causa da morte dos fetos é crucial não somente para lutar pela sua prevenção, mas também porque para cada feto que morre, existem pais desamparados que permanecem com sequelas psicológicas duradouras e que pioram por não saber o que aconteceu com seu filho desejado. E, para cada feto que morre, há também uma equipe de obstetras que – sem encontrar explicações pelo ocorrido, culpa-se, questiona seus conhecimentos e sua capacidade profissional e enfrenta as acusações públicas e judiciais dos

familiares e da mídia por catástrofes que já estavam destinadas a acontecer antes que algo ainda pudesse ser feito.

Aliado a esse cenário, a constatação nas últimas décadas de que a placenta e o cordão umbilical podem ser testemunhas valiosas da vida intrauterina, que podem conter vestígios de alterações que expliquem a causa dos óbitos e que anormalidades de formação e funcionamento destes órgãos podem causar ou explicar a morte dos bebês, o presente estudo surgiu.

HIPÓTESES

Hipótese nula:

O exame anatomopatológico da placenta e do cordão umbilical não possuem informações suficientes que podem explicar a causa da morte fetal intrauterina.

Hipótese alternativa:

O exame anatomopatológico da placenta e do cordão umbilical possuem informações suficientes que podem explicar a causa da morte fetal intrauterina.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

O presente estudo tem como objetivo identificar se a análise do exame anatomopatológico da placenta e do cordão umbilical pode explicar a causa de morte fetal intrauterino dos fetos.

Objetivos secundários:

- Analisar a prevalência de alterações do cordão umbilical (comprimento, enovelamento, implantação anormal, número de vasos e presença de nós) entre os fetos que morreram antes de nascer.
- Verificar a prevalência de corioamnionite clínica e subclínica entre os natimortos estudados.
- Analisar a prevalência de alterações no peso da placenta, no peso fetal e no índice placentário na população de estudo.
- Verificar a prevalência de hematomas retroplacentários entre os fetos mortos estudados.

REFERÊNCIAS

1. Bukowski, R; Hansen, NI; Pinar, H; Willinger, M; Reddy, UM; Parker, CB, et al. **Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth.** PLoS ONE. 2017, 12(8):e0182874.
2. Silver, Robert. **Examining the link between placental pathology, growth restriction and stillbirth.** Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2018, 1 – 14.
3. Page, JM; Silver, RM. **Stillbirth: evaluation and follow-up.** Obst Gynecol Clin N Am. 2020, 47: 439 – 451.
4. Reinebrant, HE et al. **Making stillbirths visible: a systematic review of globally reported causes of stillbirth.** BJOG. 2018; 125: 212 – 224.
5. Kelly, K; Meaney, S; Leitao, S; O'Donoghue, K. **A review of stillbirth definitions: a rationale for change.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021; 232 – 245.
6. Lawn, JE; Blencowe, H; Pattinson, R; Cousens, S; Kumar, R; Ibiebele, I; Gardosi, J; Day, LT; Stanton, C. **Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count?** Lancet. 2011; 377: 1448 – 1463.
7. McNamara, K; Meaney, S. **Intrapartum fetal death and doctors: a qualitative exploration.** Acta Obstet Gynecol.2018;97 (7): 890-898.
8. Ellis, A; Chebsey, C; Storey, S; Bradley, S; Jackson, S; Flenady, V; Heazell, A; Slassakos, D. **Systematic review to understand and improve care after stillbirth: a review of parentes and healthcare professionals experiences.** BioMed Central Pregnancy and Childbirth. 2016; 16:16.
9. Nuzum, D; Meaney, S; O'Donoghue, K. **The impact of stillbirth on bereaved parentes: a qualitative study.** PLoS ONE. 2018; 13 (1): e0191635.

10. Haghghi, L; Jahanshahi, F. **Two knots is an umbilical cord seventy centimeter length: a case report.** Clinical Case Report. 2020; 8: 1579-1581.
11. Hamma, IA; Blue, NR; Allshouse, AA et al. **Umbilical cord abnormalities and stillbirth.** Obstetrics & Gynecology. 2020, 135: 644 – 652.
12. Bohiltea, RE; Turcan, N. **Prenatal ultrasound diagnosis and pregnancy outcome of umbilical cord knot – debate regarding ethical aspects of a series of cases.** Journal of Medicine and Life. 2016, 9: 297 – 301.
13. Xu, Y; Ren L; Shanshan, Z; Luo, X; Hong, T; Liu, R; Ran, L; Zhang, Y. **Association between isolated single umbilical artery and perinatal outcomes: a meta-analysis.** Medical Science Monitor. 2016: 22:1451-1459.
14. Kim, HJ; Kim, JH; Chay, DB, Park, JH; Kim, M. **Association of isolated single umbilical artery with perinatal outcomes: systemic review and meta-analysis.** Obstetrics & Gynecology Science. 2017, 60: 266-273.
15. Ebbing, C; Kessler, J; Moster, D; Rasmussen, S. **Isolated single umbilical artery and the risk of adverse perinatal outcome and third stage of labor complications: a population-based study.** Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2020, 99: 374 – 380.
16. Gutvirtz, G; Walfisch, A; Beharier, O; Sheiner, E. **Isolated single umbilical artery is an independent risk factor for perinatal mortality and adverse outcomes in term neonates.** Arch Gynecol Obstet. 2016; 294 (5): 931-935.
17. Beharier, O; Sheiner, E; Sergienko, R; Landau, D; Szaingurten-Solodkin, I; Walfisch, A. **Isolated single umbilical artery poses neonates at increased risk of long-term respiratory morbidity.** Arch Gynecol Obst. 2017, 296: 1103 – 1107.
18. Blum, M; Weintraub, A; baumfeld, Y; Rotem, R; Pariente, G. **Perinatal outcomes of small for gestational age neonates born with an isolated single umbilical artery.** Frontiers in pediatrics. 2019, 7:79.
19. Luo, X; Zhai, S; Shi, N; Li, M; Cui, S; Xu, Y; Ran, L; Ren, L; Hong, T; Liu, R. **The risk factors and neonatal outcomes of isolated single**

- umbilical artery in singleton pregnancy: a meta-analysis.** Scientific Reports. 2017, 7: 7396.
20. Shen, N; Li, Zhang, W; Li, G. **Impact of isolated single umbilical artery on pregnancy outcome and delivery in full-term births.** The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2016, 42: 399 – 403.
21. Li, T; Wang, G; Xie, F; Yao, J; Yang, L; Wang, M; Wang, J; Xing, L; Nie, F. **Prenatal diagnosis of single umbilical artery and postpartum outcome.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2020, 254: 6-10.
22. Weissmann-Brenner, A; Domniz, N; Weissbach, T; Achiron, R; Weisz, B; Kassif, Eran. **Antenatal detection of true knot in the umbilical cord – how accurate can be?** 2020; 16. Doi:10.1055/a-1205-0411.
23. Sherer, DM; Amoabend, O; Dryer, AM; Dalloul, M. **Current perspectives of prenatal sonographic diagnosis and clinical management challenges of true knot of the umbilical cord.** International Journal of Womens Health. 2020; 12: 221 – 233.
24. Lichtman, Y; Wainstock, T. **The significance of true knot of the umbilical cord in long-term offspring neurological health.** Journal of Clinical Medicine. 2021, 10, 123.
25. Noval, BD; Llana, I. **True umbilical cord knot, an emergency during labor.** Clinical Case Reports. 2019; 7: 2242 – 2244.
26. Mittal, A; Nanda, S; Sem, J. **Antenatal umbilical coiling index as a predictor of perinatal outcome.** Arch Gynecol Obst. 2015;291(4): 763-768.
27. Ma'ayeh, M; McClennen, E; Chamchad, D; Geary, M; Brest, N; Gerson, A. **Hypercoiling of the umbilical cord in uncomplicated singleton pregnancies.** J Perinat Med. 2018; 46 (6): 593-598.
28. Diwakar, RK, Naik, MM, Jindal, MM. **Umbilical cord coiling: case report and review of literature.** BJR case reports. 2016; 3(1): 20150152.

29. Adesina, KT; Ogunlaja, AO; Olarinoye, AO; Aboyeji, AP; Akande, HJ; fawole, AA; Adeniran, AS. **An observation of umbilical coiling index in a low risk population in Nigeria.** J. Perinat. Med. 2018; 46 (3): 333-339.
30. Sharma, R; Radhakrishnan, G; Manchanda, S; Singh, S. **Umbilical coiling index assessment during routine fetal anatomic survey: a screening tool for fetuses at risk.** The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2018, 5: 369 – 375.
31. De Laat, MWM; Meij, JJC; Visser, GHA; Franx, A; Nikkels, PGJ. **Hypercoiling of the umbilical cord and placental maturation defect.: associated pathology?** Pediatric and Developmental Pathology. 2007, 10: 293-299.
32. Dutman, AC; Nikkels, PGJ. **Umbilical Hypercoiling in 2nd- and 3rd-trimester intrauterine fetal death.** Pediatric and Developmental Pathology. 2015, 18: 10-16.
33. Sharm, B; Bhardwaj, N; Gupta, S; Gupta, PK; Verma, A; Malviya, K. **Association of umbilical coiling index by colour Doppler ultrasonography at 18-22 weeks of gestation and perinatal outcome.** J Obstet Gynaecol India. 2012; 62 (6): 650 – 654.
34. Peng, H; Smith-Levitin, M; Rochelson, B; Kahn, E. **Umbilical cord stricture and overcoiling are common causes of fetal demise.** Pediatric and Developmental Pathology. 2006, 9: 14 – 19.
35. Nkwabong, E; Nijikam, F; Kalla, G. **Outcomes of pregnancies with marginal umbilical cord insertion.** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2021; 34 (1): 1133-1137.
36. Wax, JR; Pinette, MG. **Imaging the placental cord insertion.** J Ultrasound Med. 2019, 9999: 1 – 5.
37. Hughes, AM; Bobrowska, A; Visintin, A; Attilakos, G; Marshall, J. **Velamentous cord insertion: results from a rapid review of incidence, risk factors, adverse outcomes and screening.** 2020, 9: 147.
38. Ebbing, C; Kiserud, T; Johnsen, SL; Albrechtsen, S; Rasmussen, S. **Prevalence, risk factors and outcomes of velamentous and marginal**

- cord insertions: a population-based study of 634.741 pregnancies.** PLOS ONE. 2013, 8: e70380.
39. Yang, M; Zheng, Y; Li, M; Li, W; Li, X; Zhang, X; Wang, R; Zhang, J; Zhou, F; Yang, Q; Li, G. **Clinical features of velamentous umbilical cord insertion and vasa previa: a retrospective analysis based on 501 cases.** Medicine. 2020. 99: 51 (e23166).
40. Naeye, RL. **Umbilical cord length: clinical significance.** The Journal of Pediatrics. 1984, 278 – 281.
41. Moessinger, AC; Blanc, WA; Marone, PA; Polsen, DC. **Umbilical cord length as an index of fetal activity: experimental study and clinical implications.** Pediatr Res. 1982, 16: 109 – 112.
42. Yamamoto, Y; Aoki, S; Oba, MS; Seki, K; Hirahara, F. **Relationship between short umbilical cord length and adverse pregnancy outcomes.** Fetal and Pediatric Pathology. 2016, 2: 81 – 87.
43. Krakowiak, P; Smith, EM; Bruyn, G; Lydon-Rochelle, MT. **Risk factors and outcomes associated with a short umbilical cord.** Obstet Gynecol. 2004; 103 (1): 119 – 127.
44. Georgiadis, L. Keski-Nisula, L; Harju, M; Raisanen, S; Georgiadis, S; Hannila, ML; Heinonen, S. **Umbilical cord length in singleton gestations: a Finnish population-based retrospective register study.** Placenta. 2014, 35: 275-280.
45. Unmesh, BN; Ashok, SM. **Study of length of umbilical cord and fetal outcome: a study of 1000 deliveries.** The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2012, 5: 520 – 525.
46. Bain, C; Eliot, BW. **Fetal distress in the first stage of labour associated with Early fetal heart rate desaccelerations and a short umbilical cord.** Aust and NZ JOURNAL of Obstetrics and Gynaecology. 1976; 16:51 – 56.
47. Sornes, T. **Short umbilical cord as a cause of fetal distress.** Acta Obstet Scand. 1989, 68: 609 – 611.

48. Roberts, DJ; Oliva, E. **Clinical significance of placental examination in perinatal medicine.** The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2006, 5: 255 – 264.
49. Man, J; Hutchinson, JC; Heazell, AE; Ashworth, M; Jeffrey, I; Sebire, NJ. **Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death.** Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 48(5): 579-584.
50. Tellefsen, CH; Vogt, C. **How important is placental examination in cases of perinatal deaths?** Pediatric and Developmental Pathology. 2011, 14: 99 – 104.
51. Peng, CC; Chng, JH; Lin, HY; Cheng, PJ; Su, BH. **Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): a new concept for chorioamnionitis.** Pediatrics and Neonatology. 2017, 59: 231 – 237.
52. Han, X; Du, H; Cao, Y; Zhang, Y; Zhang, J; Zhang, Li; Li, Z; Xu, Y; Zou, H; Sun, B. **Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome.** The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine. 2021; 34 (5): 794 – 802.
53. Venkatesh, KK; Glover, AV; Stamilio, DM. **Association of chorioamnionitis and its duration with adverse maternal outcomes by mode of delivery: a cohort study.** An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018, 126: 719 – 727.
54. Kallapur, SG; Presicce, P; Rueda, C; Jobe, AH; Chougnet, CA. **Fetal immune response to chorioamnionitis.** Semin Reprod Med. 2014, 32: 56 – 67.
55. Page, JM; Bardsley, T; Thorsten, V et al. **Stillbirth associated with infection on a diverse US cohort.** Obstetrics & Gynecology. 2019, 134: 1187 – 1196.
56. McClure, EM; Silver, RM; Kim, J; Ahmed, I; Kallapur, M; Ghanchi, N; nagmoti, MB; Dhaded, S; Aceituno, A, Tikmani, SS; Saleem, S; Guruprasad, G; Goudar, SS; Goldenberg, RL. **Maternal infection and stillbirth: a review.** The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine. 2020; 24: 1 - 9.

57. Park, CW; Moon, KC; Park, JS; Jun, JK; Romero, R; Yoon, BH. **The involvement of human in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amniotic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications.** *Placenta*. 2009; 30: 56 – 61.
58. Romero, R; Gotsch, G; Pineles, B; Kusanovic. **Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury.** *Nutrition Reviews*. 2007; 65 (12): S194-S202.
59. Wu, Yvonne. **Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews.** 2002, 8: 25 – 29.
60. Lahra, MM; Gordon, A; Jeffery, HE. **Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth.** *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007, 196: 229e1-229e4.
61. Pasztor, N; Sikovanyecz, J; Kereszturi, A; Kozinszky, Z; Nemeth, G. **Evaluation of the relation between placental weight and placental weight to foetal weight ratio and the causes of stillbirth: a retrospective comparative study.** *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 38 (1): 74 – 80.
62. Shehata, F; Levin, I; Shrim, A; Ata, B; Weisz, B; Gamzu, R; Almog, B. **Placenta/birthweight ratio and perinatal outcome: a retrospective cohort analysis.** 2011, 118: 741 – 747.
63. Haavaldsen, C; Samuelsen, SO; Eskild, A. **Fetal death and placental weight/birthweight ratio: a population study.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013; 92 (5): 583 – 590.
64. Heazell, AEP; Martindale, EA. **Can post-mortem examination of the placenta help determine the cause of stillbirth?** *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009, 29 (3): 225–228.
65. Lao, TT. Wong, WM. **Placental ratio and intrauterine growth retardation.** *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1996, 103: 924 – 926.

66. Clausson, B; Gardosi, J; Francis, A; Cnattingius, S. **Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards.** British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2001, 108: 830 – 834.
67. Bukowski, R. **Stillbirth and fetal growth restriction.** Clinical Obstetric and Gynecology. 2010, 3: 673 – 680.
68. Hasegawa, J; Arakawa, K; Nakamura, M; Matsuoka, R; Ichizuka, K; Katsufumi, O; Sekizawa, A; Okai, T. **Analysis of placental weight centiles is useful to estimate cause of fetal growth restriction.** The Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011, 37 (11): 1658-1665.
69. Carter, EB; Stockburger, J; Tuuli, MG; Macones, GA; Odibo, AO; Trudell, AS. **Large-for-gestational age and stillbirth: is there a role for antenatal testing?** Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2019; 3: 334 – 337.
70. Bukowski, R; Hansen, NI; Willinger, M; Reddy, UM; Parker, CB; Pinar, H; Silver, RM; Dudley, DJ; Stoll, BJ; Saade, GR; Koch, MA; Rowland Hogue, CJ; Varner MW; Conway, DL; Coustan, D; Goldenberg, RL; Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health and Human Development Stillbirth Collaborative Research Network. **Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study.** PLoS Medicine. 2014; 4: e10016033.
71. Downes, KL, Grantz; KL; Shenassa, E. **Maternal, labor, delivery and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review.** Am J Perinatol. 2017, 10: 935 – 957.
72. Braila, AD; Gluhovschi; Neacsu, A; Lungulescu, CV; Braila, M; Vircan, EL; Cotoi, BV; Goganau, AM. **Placental abruption: etiopathogenic aspects, diagnostic and therapeutic implications.** Romanian Journal of Morphology & Embryology. 2018, 1: 187 – 195.
73. Riihimaki, O; Metsaranta, M; Paavonen, J; Luukkaala, T; Gissler, M; Andersson, S; Nuutila, Mika; Tikkanen, M. **Placental abruption and child mortality.** Pediatrics. 2018, e20173915.

74. Ananth, C; Wilcox, A. **Placental abruption and perinatal mortality in the United States**. American Journal of Epidemiology. 2001, 4: 332 – 337.
75. Ananth, CV; Berkowitz, GS; Savitz, DA; Lapinski, RH. **Placental abruption and adverse perinatal outcomes**. 1999, 1646 – 1651.
76. Takita, H; Hasegawa, J; Nakamura, M; Arakaki, T; Oba, T; Matsuoka, R; Sekizawa, A. **Cause of intrauterine fetal death are changing in recent years**. J Perinat Med. 2018; 46 (1): 97-101.
77. Khong et al. **Sampling and definitions of placental lesions – Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement..** 2016, 140: 698 – 713.
78. Ernst, LM. **Maternal vascular malperfusion of the placental bed**. Journal of Pathology, Microbiology and Immunology. 2018, 126: 551-560.
79. Blair, E; Groot, J; Nelson, KB. **Placental infarction identified by macroscopic examination and risk of cerebral palsy in infants at 35 weeks of gestational age and over**. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2011, 205: 124.e1 – 7.
80. Sung, D; Baergen, R. **Focal chorangiosis: does it have clinical and pathologic significance?** Pediatric and Developmental Pathology. 2019; 22 (5): 406 - 409.
81. Vafaei, H; Karimi, Z; Akbarzadeh-Jahromi, M; Asadian, F. **Association of placental chorangiosis with pregnancy complication and prenatal outcome: a case control study**. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21 (1): 99 – 107.
82. Stallmach, T; Hebisch, G; Meier, K; Dudenhausen, JW; Vogel, M. **Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality**. Obst Gynecol. 2001, 97: 505-509.
83. Li, H; Wu, Q; Wei, W; Lin, X; Zhang, X. **Umbilical artery thrombosis: two case reports**. Medicine. 2019, 48: e18170.

84. Avagliano, L; Marconi, AM; Candiani, M; Barbera, A; Bulfamante, G. **Thrombosis of the umbilical vessels revisited. An observational study of 317 consecutive autopsies at a single institution.** Human Pathology. 2010; 41: 971 – 979.
85. Manocha, A; Ravikumar, G. **Placenta in intrauterine fetal demise.** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018; 1-9.
86. Coutinho, CM; Meçchiorre, K; Thilaganathan, B. **Stillbirth at term: does size really matter?** Int J Gynaecol Obstet. 2020; 150 (3): 299-305.
87. Parks, WT. **Manifestations of hypoxia in the second and third trimester placenta.** Birth Defects Research. 2017; 109: 1345-1357.
88. Catov, JM; Scifres, CM; Caritis, SN; Bertolet, M; Larkin, J; Parks, WT. **Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features.** Am J Obstet Gynecol. 2017; 216 (4): 411.e1-411.e14.
89. Wedi, COO; Kirtley, S; Hopewell, S; Corrigan, R; Kennedy, SH; Hemelaar, J. **Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis.** The Lancet. 2016; 3: e33-48.
90. Aminu, M; Unkels, R; Mdegela, M; Utz, B; Adaji, S; Van der Broek, N. **Causes of and factors associated with stillbirth in low- and Middle-income countries: a systematic literature review.** BJOG. 2014; 121: 141 – 153.
91. Newman, L; Kamb, M; Hawkes, S; Gomez, G; Say, L; Seuc, A; Broutet, N. **Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data.** PLoS Medicine. 2013; 10(2): e1001396.
92. Goldenberg, RL; McClure, EM; Saleem, S; Reddy, UM. **Infection-related stillbirths: knowledge and strategies.** The Lancet. 2020; 375: 1482 – 1490.
93. Cordier, AG; Bouvier, AS; Vibert, F; Martinovic, J; Couturier-Tarrade, A; Lai-Kuen, R; Curis, E; Fournier, T; Benachi, A; Gil, S. **Preserved efficiency of sickle cell disease placentas despite altered morphology and function.** Placenta. 2020; 100: 81-88.

94. Thame, M; Lewis, J; Trotman, H; Hambleton, I; Serjeant, G. **The mechanisms of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease.** 2007; 120 (3): e686-693.
95. Hayes, JD; Warland, J; Parast, MM; Bendon, RW, Hasegawa, J; Banks, J; Clapham, L; Heazell, AEP. **Umbilical cord characteristics and their association with adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis.** 2020, PLOS ONE 15: e0239630.
96. Lawn, JE; Blencowe, H; Waiswa, P; Amouzou, A; Mathers, C; Hogan, D; Flenady, V; Froen, JF; Qureshi, ZU; Calderwood, C; Shiek, S; JAssir, FB; You, D; McClure, EM; Mathai, M. Cousens, S; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group: Lancet Stillbirth Epidemiology investigator group. **Stillbirth: rates, risk factors, and acceleration towards 2030.** The Lancet. 2016; 387 (10018): 587-603.
97. Al-Sammak, M; Zuhair, M; Mumtaz, R. **Effects of materno-fetal Rhesus incompatibility on the histology of placenta.** Tikrit Medical Journal. 2007; 13 (1): 154-160.
98. Shallie, PD; Naicker, T. **The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment.** International Journal of Developmental Neuroscience. 2019; 73: 41 – 49.
99. Heazell, AEP; Moll, SJ; Jones, CJP; Bker, PN.; Crocker, IP. **Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species.** Placenta. 2007; 21: S33 – S40.

ARTIGO EM INGLÊS**INTRAUTERINE FETAL DEATH: THE ROLE OF PLACENTAL AND
UMBILICAL CORD ANATOMOPATHOLOGICAL EXAMINATION**

Michelle Mendes Grandi^a, Felipe Fagundes Bassols^a, Mirela Foresti Jiménez^a

a – The Department of Obstetrics & Gynecology, Hospital Femina, Porto Alegre,
Brazil.

Corresponding author: Mirela Foresti Jiménez

Rua Mostardeiro, 17. CEP: 90430-001. Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: +55-51-981549755.

Email: mirela.foresti@gmail.com

ABSTRACT

Background: Intrauterine fetal death is a serious problem which affects the world's public health and which has not yet been successfully resolved; each year intrauterine fetal deaths leave millions of families bereaved by the tragedy of the unexpected loss of their much loved babies. The greatest challenge of reducing stillbirth rates lies in the difficulty in understanding what causes fetal deaths.

Objective: This study aims to analyse the role of the placental and umbilical cord anatomopathological examination to uncover the causes of fetal death.

Method: We have conducted a retrospective analysis of 300 medical records, laboratory tests and anatomopathological examinations of placentas and umbilical cords from stillbirths which took place between 2013 to 2018 at Hospital Fêmima, in Porto Alegre/RS.

Results: Out of 300 stillbirths, 245 placentas and umbilical cords were available for analysis. Of all the anatomopathological examinations carried out, 182 (74.3 %) placentas and 136 (55.5%) umbilical cords presented abnormalities which might explain the fetal deaths. Of the 245 anatomopathology studied, 229 (93.5%) presented abnormalities either in the placenta or in the umbilical cord, which might reveal the cause of the stillbirths.

Conclusion: Placental and umbilical cord anatomopathological examination is a vital tool to explain the causes of intrauterine fetal demise and the study of abnormalities could be the key to early diagnosis of fetuses with an increased risk of stillbirth .

Key words: placenta, umbilical cord, stillbirths, anatomopathology

Background:

One in every 200 pregnant women that live in developing countries experience stillbirth after 20 weeks of gestation. Statistics show that over 2.5 million fetuses die while still inside the uterus every year around the world. Although there has been a substantial decrease in neonatal and infant deaths in the last few decades, stillbirth rates decrease five times as slow¹.

Identifying the cause of fetal death is important for several reasons: it allows the creation of prenatal diagnosis strategies and possible prevention measures; it helps parents through the mourning process, aiding them to heal and to reduce the feeling of guilt and frustration; it helps obstetricians (who also suffer with the loss and often blame themselves) to cope with one of the worst tragedies that they may encounter in their professional lives². In addition, identifying the cause of fetal death aids in the legal defence of obstetrics professionals who may have been unfairly held liable for a baby's death².

In the face of stillbirth rates that either do not decrease or decrease extremely slowly in spite of the many improvements in healthcare currently available, professionals have started looking at the placenta and the umbilical cord in order to find an explanation for the large number of intrauterine fetal deaths that occur worldwide.

Therefore, the present study aims to ascertain whether placental and umbilical cord anatomopathological analysis could account for the causes of intrauterine fetal death.

Method:

A retrospective analysis was conducted on medical records, laboratory tests, fetal autopsies, and anatomopathological examinations of placentae and the umbilical cords from 300 fetuses which had died inside the uterus between August 2013 and July 2018. Among the fetuses studied, 245 results from placental and cord anatomopathological examinations were analysed.

The maternal variables studied were: age, race, parity, number of living children, mode of delivery, presence of mellitus diabetes, presence of hypertensive disorders, positive serology for HIV and syphilis, and fever at admission. The leukograms of all patients at admission were also analysed. The fetal variables were: sex, weight at birth, gestational age at delivery, and presence of fetal malformations. The percentile of fetal weight was calculated as per the Hadlock Table.

The characteristics of the umbilical cords studied were: level of coiling, placental cord insertion, number of vases, presence of true knot, presence of thrombosis in fetal vases, and length of the cord. We considered a short cord those under 35 cm, and a long cord those above 80 cm.

The characteristics of the placenta studied were: weight of organ, percentile of placental index (PW/FW – weight of placenta divided by fetal weight), the presence of chorioamnionitis (infection in membranes, placenta or umbilical cord), maturity, retroplacental haematoma, placental infarction, distal villous hypoplasia, the increase in syncytial knots, and the presence of chorangiosis.

Data analysis was conducted via the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21.0 (IBM, Chicago, USA). Quantitative variables were described by the mean and standard deviation, while the categorical variables were described by means of absolute and relative frequencies. Comparison of means was carried out through the Student's t-test for independent samples. For comparison of proportions, the Pearson's chi-squared test was employed, along with the analysis of adjusted residues. The adopted level of significance was 5% ($p < 0.05$).

Results:

The characteristics of the population studied are found in **Table 1**. The majority of fetuses analysed had died within the third term of gestation. In total, 42 fetuses (14%) were stillborn within full-term, after 37 gestational weeks. Only

one case could not be dated as regards the gestational term. The mean gestational age of death was 29.8 weeks (± 5.7).

Fetal weight at birth was recorded in 206 medical records (see **Table 2**). From these, 82 fetuses (39.8%) were below the 10th fetal growth percentile and the weight measurements of 74 (35.9%) stillborns were below percentile 3. In 30 cases (14.6%) the fetuses were above the 90th standard growth curve percentile. In all, 112 fetuses (54.4%) from the 206 presented fetal growth alterations.

Of the 12 babies which died during labour, one did not undergo placental anatomopathology; another was described as death due to prolonged shoulder dystocia (the placental anatomopathology did not show alterations). Of the 10 remaining cases, all had evidence of subclinical chorioamnionitis.

Results for the placental analysis are found in **Table 3**. From the 245 placentas analysed, histological evidence of chorioamnionitis was found in 97, or 39.6%, for the presence of infection. Among the placentas with chorioamnionitis, 21 cases (21.6%) also showed evidence of abnormalities consistent with funisitis of the cord, which is evidence of fetal inflammatory response syndrome.

Patients with chorioamnionitis were significantly smaller for gestational age at the time of death; they also presented higher levels of leucocytes and lower levels of lymphocytes. Among the maternal conditions, patients with infections presented a significantly higher prevalence of positive serology for syphilis and higher prevalence of diabetes and hypertensive disorders. From the patients with chorioamnionitis, only 17 (17.5%) had a fever before parturition. The analysis of fetuses with chorioamnionitis is found in **Table 4**.

A total 225 placentas were weighed. The percentile of their weight was calculated; in 44 cases (19.6%) results were lower than percentile 10 and in 45 cases (20%), higher than percentile 90. In total, 94 cases (41.8%) presented abnormalities in placental weight.

The calculation of placental index was possible in 146 cases. Of these, 76 cases (52.1%) were below percentile 10 and 21 cases (14.4%) were higher than percentile 90, a total of 97 cases with an altered placental weight, at 66.5 % of stillborns.

As regards the presence of placental abruption, 78 anatomopathologies (31.8%) showed evidence of retroplacental haematoma. The analysis of patients with haematoma is found in **Table 5**. Patients with haematoma presented a significantly lower gestational age at the time of death and higher levels of leucocytes and neutrophils. There was no statistically significant association with the levels of lymphocytes, presence of intrauterine growth restriction or chorioamnionitis among the patients with haematoma, compared with those who showed no evidence of haematoma.

As for evidence of poor placental perfusion, 93 placentas (37.9%) presented infarctions, 10 (4.1%) presented abnormal maturity after 34 weeks, 5 (2%) presented an increase in syncytial knots, 7 (2.9%) presented villous hypoplasia and 2 (0.8%) presented chorangiomas. The proportion of infarction areas was significantly higher in patients with fetal growth restriction (**Figure 1**).

In addition to those placental abnormalities, a case of fetal maternal immunisation was found, which was described in the anatomopathological examination; a case of sickle-cell anaemia was also found.

From the total 245 analysed placentas, 182 (74.3%) showed abnormalities which may account for intrauterine fetal death.

For the analysis of the umbilical cord, 245 anatomopathologies were studied (results found in **Table 6**). Of these, 232 (94.7%) had two umbilical arteries and 13 (5.3%) had a single umbilical artery.

In only 39 anatomopathologies the umbilical cord coiling index was analysed by the pathologist. Of these, 30 cases (76.9%) presented abnormal coiling of the cord – 19 cases (48.7%) of hyper-coiling and 11 cases (28.2%) of hypo-coiling.

The umbilical cord insertion to the placenta was described in 229 cases. In 195 cases the insertion was shown to be normal (central, eccentric or paracentral) and in 34 cases (14.8%) placental cord insertion was abnormal: 8 cases of velamentous insertion and 26 cases of marginal insertion.

The total length of umbilical cords was measured in 162 cases. Of these, 84 cases presented a short umbilical cord (shorter than 35 cm in length), 77

presented cords between 35 cm and 80 cm, and only one case was longer than 80 cm.

In 10 other cases the umbilical cord examination showed evidence of other abnormalities that might account for fetal death: 4 cases of a true knot in the cord, 3 cases of excessively narrow cords and 3 cases of thrombosis of fetal vases.

In terms of abnormalities in the umbilical cord, when we consider all fetuses with a single umbilical artery, altered coiling, abnormal insertion of the cord in the placenta, length of cord below 35 cm in the 3rd term and presence of thrombosis in umbilical vases, 136 fetuses (55.5%) out of a total 245 analysed cords presented abnormalities which might account for fetal death.

When we added the number of fetuses with umbilical cord abnormalities and those with placental abnormalities that might account for the cause of death, 229 (93.5%) of 245 anatomopathological examinations presented significant alterations.

Among the fetuses for which the cause of death could not be ascertained – either because no placental or umbilical cord anatomopathological examination had been performed, or because they presented no abnormalities in the examination – 16 were fetuses with growth restriction (below 10th percentile), 23 had mothers with gestation disorders (diabetes or hypertensive disorders) and 10 presented malformation.

Discussion:

Of the population analysed in this study, 127 (42.3%) parturients had no living child, which makes psychological recovery from the child's death even more difficult. Moreover, 201 fetuses (61%) died during the 3rd gestational term, which means that pregnancy was already viable.

The greater prevalence of male stillborns is in accordance with previous studies. Male babies are 10% more likely to die than female. The most likely mechanism for this phenomenon could be due to X chromosome disorders, a higher risk of low weight at birth or preterm birth³.

The high prevalence of fetuses below percentile 10 is in accordance with medical literature, since fetal growth restriction is considered to be one of the most relevant risk factors for intrauterine fetal death; it is also a marker of placental insufficiency^{4,5}.

As for differences in fetal growth, 14.5% of stillborns were above percentile 90. At present, there still is not a clear association between large fetuses for gestational age and the risk of stillbirth; however, several studies have shown a correlation between excessive weight and fetal death and it has been hypothesised that the nutritional demands by a large fetus may exceed the placental capacity, which in turn could lead to fetal hypoxia⁶.

In a large study about abnormal growth and the risk of intrauterine death (conducted in 59 hospitals in the United States), the authors found that both a fetal weight below percentile 10 and above percentile 90 were significantly related to stillbirth. They also recommend that the same monitoring of small fetuses be conducted for large fetuses to decrease the risk of intrauterine death⁷.

In addition to fetal weight, placental weight should also be analysed. According to previous studies, large and small placentae in relation to fetal weight and the expected percentile to gestational age are associated to intrauterine death⁸. In the present study, 39.6% of placentae presented abnormal growth.

Placental index (PW/FW) is an indicator of placental function and is a determining factor in potential fetal growth⁹. Over the last few years, the placental index has been considered a better predictor of fetal health risk than placental weight alone¹⁰. In the present study, the calculation of placental weight was possible only in 145 cases, due to the absence of information (fetal weight, placental weight, gestational age or fetal sex). Of the 145 PW/FW analysed, 97 (66.9%) presented an altered index.

Placental abruption is characterised by the detachment of the organ from the uterine wall before parturition and after the 20th gestational week, where the rupture of spiralled arteries causes a retroplacental haematoma^{11,12}. This condition is considered one of the most significant risk factors for maternal morbidity and perinatal mortality^{11,13}, and is responsible for approximately 12% of

intrauterine deaths in international studies¹⁴. In the present study, placental abruption was diagnosed in 21.8% of the analysed placentae.

The present study has found about 40% of intrauterine infection. The prevalence of death by intrauterine infection varies greatly in scientific literature – some studies reported prevalence ranging from 10 to 90% of stillbirths¹⁵. Nevertheless, the prevalence found in the present study is in accordance with a large cohort study conducted over a period of 15 years, which found a prevalence of 36.9% of chorioamnionitis among stillborns¹⁶.

A high prevalence of pregnant women with a history of syphilis among the fetuses that died intrauterus shows that other relevant pathogens are also involved in the genesis of chorioamnionitis, besides vaginal bacterial infections. In addition, the decrease in cases of intrauterine infection in mothers with gestational diabetes and hypertensive disorders suggests that due to the fact that these patients are placed in high-risk prenatal care (and as such, are submitted to better obstetric care), they are protected against gestational chorioamnionitis to some extent. This indicates that improvement in prenatal care is an important measure for decreasing intrauterine fetal death caused by infection.

The prevalence of umbilical cord disorders in international studies presents great variation - ranging from 3.4 to 30%. This is probably due to many studies which have only analysed the placenta, and not the prevalence of cord disorders; those that do analyse it only take into consideration the characteristics of umbilical cords¹⁷.

Our findings for abnormality in the umbilical cord in 53% of stillbirths were higher than most studies where rates generally reach 30% of cord related causes for intrauterine death. In a recent study published in 2020, cord abnormalities were present in 19% of all stillborns and 28% of these beyond 32 weeks¹⁸.

Velamentous and marginal cord insertions are considered abnormal and are related to several adverse outcomes in gestation¹⁹. They have been associated with low birth weight, low Apgar scores, an increase in neonatal IC admission of newborns, and intrauterine mortality¹⁹.

The helicoidal pattern of the umbilical cord vases provides the cord with strength and flexibility; it also protects the arteries and veins from external forces that would otherwise obstruct blood flow into the cord^{20,21,22,23}. It is believed that abnormal cord coiling may have both chronic effects (causing fetal growth restriction) and acute ones, such as fetal intolerance to labour and intrauterine death²². Hypercoiling cords have been associated with fetal growth restriction, preterm birth and stillbirths²². Hypocoiling has also been associated with increased incidences of fetal mortality, lower Apgar scores, fetal suffering and preterm births^{23,24}. In the present study, the level of cord coiling was only analysed in 39 anatomopathological examinations and showed abnormalities in 30 cases, and is a high prevalence of abnormality among the dead fetuses studied.

Another feature of the cord, which has also been associated with adverse outcomes in gestation, is its length. Cords that are either too short or too long have been associated with intrauterine growth restriction and fetal death, among other negative maternal and fetal outcomes^{25,26}. In a study which analysed 3,565 cases of short cords, a significantly higher risk of fetal suffering was found, as well as hypoxic ischemic encephalopathy; babies born within full term with short cords are twice as much at risk of neonatal and early infancy death²⁵. Also, fetal suffering and meconium stained amniotic liquid and other placental and cord abnormalities have been associated with long cords⁴². In the present study we found that only 162 cords had been measured. Of those, 85 presented length abnormalities, with a prevalence of 52.2% of all measured cords.

The single umbilical artery is the most prevalent malformation of the umbilical cord reported in scientific literature, with an occurrence rate between 0.5 and 2% of gestations²⁸⁻³². In the present study, the prevalence rate among the fetuses whose cords had been analysed was 5.3%. Studies indicate that this anomaly causes atrophy and increased fibrin accumulation in some areas of the placenta, which reduces fetal blood flow and causes hypoxia³³ as well as an increased risk of adverse outcomes in gestation, such as increased perinatal mortality rates, fetal growth restriction and preterm birth^{28,29,31,32,34}.

As regards the true knot in the umbilical cord, it is considered a rare obstetrical phenomenon: it occurs in 0.3 to 3% of parturitions³⁵⁻³⁸. It is associated

with perinatal morbidity in 11% of cases and with an increase ranging from 4 to 8 times in fetal intrauterine mortality rates^{35,37,38}. It has also been associated with the presence of meconium stained amniotic liquid, lower Apgar scores and fetal growth restriction, all of which result from chronic intrauterine hypoxia^{36,39,40}. In the present study, 4 deaths that could be explained by the presence of true knots were found.

As for fetal vasa thrombosis, the three cases found presented other abnormalities, either in the cord or the placenta: one case with increased dystrophic calcification and fibrin deposition, a single case of hypercoiling, and one case where the placenta showed extensive areas of necrosis and poor placental perfusion alterations⁴¹. These findings are in accordance with the scientific references which support the hypothesis that cord thrombosis is caused by abnormalities in the umbilical cord or the placenta⁴¹. The pathology incidence found in the studied group was 1.2%, which is significantly higher than described in other studies, which reported 0.0025 to 0.1%⁴².

Several cord and placental abnormalities already studied may be diagnosed by prenatal ultrasound, such as a single umbilical artery, abnormal insertion, the umbilical coiling, placental weight, infarction areas and even umbilical cord length. Despite the absence of clear protocols regarding the handling of gestations affected by such abnormalities, their identification in prenatal ultrasound could improve fetal monitoring for growth and wellbeing, including during labour⁴³.

More research is required in order to avoid the impact of cord and placental anomalies that cause intrauterine fetal death. However, several studies have recommended that some obstetrical routines be modified to prevent stillbirth in light of new discoveries. These modifications include induced labour for full term pregnancy, or after 40 gestational weeks for fetuses with a single umbilical artery^{31,44} and a true knot, as well as increased fetal growth monitoring for the wellbeing of the fetus in all cord anomalies that may possibly be diagnosed by prenatal obstetric ultrasound^{19,20,45}.

Irregardless, the cost-benefit of adapting clinical handling to increase monitoring for fetuses with cord and placental alterations must be studied further⁹.

What a patient has to gain or lose in such cases is still unknown. But while new studies are not being conducted, there are no recommendations regarding cord and placental anomalies diagnosed before parturition; thus the medical team is bound to have doubts concerning the best clinical course of action³⁷.

As the majority of deaths resulting from umbilical cord and placental anomalies occur at a later stage during gestation, when pregnancy is already viable, several studies have already recommended that a detailed umbilical cord and placental analysis be included in ultrasound for all pregnant women, since risk factors are still not clear. Notwithstanding, it is feared that efforts towards the prevention of death resulting from cord and placental disorders may lead to excessive intervention, which in turn could cause more harm than good. However, some abnormalities seem to be more reliable indicators of stillbirth and may be useful in preventing adverse outcomes and intrauterine fetal death¹⁸.

Another important point to be discussed concerns the rescue-by-birth theory. Researchers claim that fetuses will try to escape from a hostile intrauterine environment and will initiate uterine contractions in order to precipitate their own parturition. The initiation of preterm labour may be a fetal adaptative response triggered by an infection, inflammation, haemorrhage, or placental vascular compromise. The mechanisms of this process have not been fully understood, but it is believed that it may involve a fetal inflammatory cascade, which will aid in its pulmonary maturation, membrane degeneration and uterine contractions. This attempt at being born could be the last resource by the fetus to avoid its death inside the uterus⁴⁶.

Consequently, better assessment of patients with uterine contractions and premature membrane rupture in gestations before full term is advisable. Doctors should look for signs of fetal infection, placental and cord abnormalities and intrauterine hypoxia which can be detected by means of ultrasound. An evaluation for the wellbeing of these fetuses should be a priority. It is possible that many cases of preterm birth and membrane rupture are a signal of a hostile environment sent by the fetus; early obstetric intervention may save these fetuses while there is still time.

Conclusion:

The present study has shown that placental and umbilical cord anatomopathological examinations are essential tools to investigate the cause of intrauterine fetal death. Evidence that accounts for the cause of death was found in 93.5% of the analysed placentae and cords.

Even though obstetrical routines may not be promptly modified in the light of these new discoveries on fetal death, that the placental and cord anatomopathological examination could account for the cause of death is in itself worth noting. Explaining the cause of death to mothers allows them to overcome their trauma and get through mourning without blaming themselves for the death of their unborn child. Finding a reason for the tragedy would absolve obstetricians from the guilt of fetal death in their patients, and from unwarranted accusations on their conduct. Moreover, knowing the cause of death enables doctors to save a couple's subsequent pregnancy, bearing in mind the increased risk of fetal death recurrence in subsequent gestations.

References:

1. Bukowski, R; Hansen, NI; Pinar, H; Willinger, M; Reddy, UM; Parker, CB, et al. Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth. PLoS ONE. 2017, 12(8):e0182874.
2. Page, JM; Silver, RM. Stillbirth: evaluation and follow-up. Obst Gynecol Clin N Am. 2020, 47: 439 – 451.
3. Lawn, JE; Blencowe, H; Waiswa, P; Amouzou, A; Mathers, C; Hogan, D; Flenady, V; Qureshi, ZU; Calderwood, C; Shiekh, S; Jassir, FB; You, D; McClure, EM; Mathai, M; Cousens, S. Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. Lancet. 2016; 6 387 (10018): 587 – 603.
4. Silver, Robert. Examining the link between placental pathology, growth restriction and stillbirth. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2018, 1 – 14.
5. Clausson, B; Gardosi, J; Francis, A; Cnattingius, S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight

- standards. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001, 108: 830 – 834.
6. Carter, EB; Stockburger, J; Tuuli, MG; Macones, GA; Odibo, AO; Trudell, AS. Large-for-gestational age and stillbirth: is there a role for antenatal testing? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019; 3: 334 – 337.
 7. Bukowski, R; Hansen, NI; Willinger, M; Reddy, UM; Parker, CB; Pinar, H; Silver, RM; Dudley, DJ; Stoll, BJ; Saade, GR; Koch, MA; Rowland Hogue, CJ; Varner MW; Conway, DL; Coustan, D; Goldenberg, RL; Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health and Human Development Stillbirth Collaborative Research Network. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *PLoS Medicine*. 2014; 4: e10016033.
 8. Haavaldsen, C; Samuelsen, SO; Eskild, A. Fetal death and placental weight/birthweight ratio: a population study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013; 92 (5): 583 – 590.
 9. Pasztor, N; Sikovanyecz, J; Kereszturi, A; Kozinszky, Z; Nemeth, G. Evaluation of the relation between placental weight and placental weight to foetal weight ratio and the causes of stillbirth: a retrospective comparative study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 38 (1): 74 – 80.
 10. Shehata, F; Levin, I; Shrim, A; Ata, B; Weisz, B; Gamzu, R; Almog, B. Placenta/birthweight ratio and perinatal outcome: a retrospective cohort analysis. 2011, 118: 741 – 747.
 11. Downes, KL, Grantz; KL; Shenassa, E. Maternal, labor, delivery and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2017, 10: 935 – 957.
 12. Braila, AD; Gluhovschi; Neacsu, A; Lungulescu, CV; Braila, M; Vircan, EL; Cotoi, BV; Goganau, AM. Placental abruption: etiopathogenic aspects, diagnostic and therapeutic implications. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2018, 1: 187 – 195.
 13. Riihimaki, O; Metsaranta, M; Paavonen, J; Luukkaala, T; Gissler, M; Andersson, S; Nuutila, Mika; Tikkanen, M. Placental abruption and child mortality. *Pediatrics*. 2018, e20173915.

14. Ananth, C; Wilcox, A. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *American Journal of Epidemiology*. 2001, 4: 332 – 337.
15. Gordon, A; Lahra, M; Raynes-Greenow, C; Jeffery, H. Histological Chorioamnionitis Is Increased at Extremes of Gestation in Stillbirth: A Population-Based Study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011: 456728.
16. Lahra, MM; Gordon, A; Jeffery, HE. Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007, 196: 229e1-229e4.
17. Hayes, JD; Warland, J; Parast, MM; Bendon, RW, Hasegawa, J; Banks, J; Clapham, L; Heazell, AEP. Umbilical cord characteristics and their association with adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. 2020, *PLOS ONE* 15: e0239630.
18. Hamma, IA; Blue, NR; Allshouse, AA et al. Umbilical cord abnormalities and stillbirth. *Obstetrics & Gynecology*. 2020, 135: 644 – 652.
19. Nkwabong, E; Nijikam, F; Kalla, G. Outcomes of pregnancies with marginal umbilical cord insertion. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021; 34 (1): 1133-1137.
20. Mittal, A; Nanda, S; Sem, J. Antenatal umbilical coiling index as a predictor of perinatal outcome. *Arch Gynecol Obst*. 2015;291(4): 763-768.
21. Ma'ayeh, M; McClennen, E; Chamchad, D; Geary, M; Brest, N; Gerson, A. Hypercoiling of the umbilical cord in uncomplicated singleton pregnancies. *J Perinat Med*. 2018; 46 (6): 593-598.
22. Diwakar, RK, Naik, MM, Jindal, MM. Umbilical cord coiling: case report and review of literature. *BJR case reports*. 2016; 3(1): 20150152.
23. Adesina, KT; Ogunlaja, AO; Olarinoye, AO; Aboyeji, AP; Akande, HJ; fawole, AA; Adeniran, AS. An observation of umbilical coiling index in a low risk population in Nigeria. *J. Perinat. Med*. 2018; 46 (3): 333-339.
24. Sharma, R; Radhakrishnan, G; Manchanda, S; Singh, S. Umbilical coiling index assessment during routine fetal anatomic survey: a screening tool for fetuses at risk. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2018, 5: 369 – 375.
25. Yamamoto, Y; Aoki, S; Oba, MS; Seki, K; Hirahara, F. Relationship between short umbilical cord length and adverse pregnancy outcomes. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2016, 2: 81 – 87.

26. Unmesh, BN; Ashok, SM. Study of length of umbilical cord and fetal outcome: a study of 1000 deliveries. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2012, 5: 520 – 525.
27. Krakowiak, P; Smith, EM; Bruyn, G; Lydon-Rochelle, MT. Risk factors and outcomes associated with a short umbilical cord. *Obstet Gynecol*. 2004; 103 (1): 119 – 127.
28. Xu, Y; Ren L; Shanshan, Z; Luo, X; Hong, T; Liu, R; Ran, L; Zhang, Y. Association between isolated single umbilical artery and perinatal outcomes: a meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 2016: 22:1451-1459.
29. Kim, HJ; Kim, JH; Chay, DB, Park, JH; Kim, M. Association of isolated single umbilical artery with perinatal outcomes: systemic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2017, 60: 266-273.
30. Ebbing, C; Kessler, J; Moster, D; Rasmussen, S. Isolated single umbilical artery and the risk of adverse perinatal outcome and third stage of labor complications: a population-based study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020, 99: 374 – 380.
31. Gutvirtz, G; Walfisch, A; Beharier, O; Sheiner, E. Isolated single umbilical artery is an independent risk factor for perinatal mortality and adverse outcomes in term neonates. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 294 (5): 931-935.
32. Beharier, O; Sheiner, E; Sergienko, R; Landau, D; Szaingurten-Solodkin, I; Walfisch, A. Isolated single umbilical artery poses neonates at increased risk of long-term respiratory morbidity. *Arch Gynecol Obst*. 2017, 296: 1103 – 1107.
33. Shen, N; Li, Zhang, W; Li, G. Impact of isolated single umbilical artery on pregnancy outcome and delivery in full-term births. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016, 42: 399 – 403.
34. Luo, X; Zhai, S; Shi, N; Li, M; Cui, S; Xu, Y; Ran, L; Ren, L; Hong, T; Liu, R. The risk factors and neonatal outcomes of isolated single umbilical artery in singleton pregnancy: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017, 7: 7396.
35. Weissmann-Brenner, A; Domniz, N; Weissbach, T; Achiron, R; Weisz, B; Kassif, Eran. Antenatal detection of true knot in the umbilical cord – how accurate can be?. 2020; 16. Doi:10.1055/a-1205-0411.

36. Haghghi, L; Jahanshahi, F. Two knots in an umbilical cord seventy centimeter length: a case report. *Clinical Case Report*. 2020; 8: 1579-1581.
37. Bohiltea, RE; Turcan, N. Prenatal ultrasound diagnosis and pregnancy outcome of umbilical cord knot – debate regarding ethical aspects of a series of cases. *Journal of Medicine and Life*. 2016, 9: 297 – 301.
38. Sherer, DM; Amoabend, O; Dryer, AM; Dalloul, M. Current perspectives of prenatal sonographic diagnosis and clinical management challenges of true knot of the umbilical cord. *International Journal of Womens Health*. 2020; 12: 221 – 233.
39. Lichtman, Y; Wainstock, T. The significance of true knot of the umbilical cord in long-term offspring neurological health. *Journal of Clinical Medicine*. 2021, 10, 123.
40. Noval, BD; Llana, I. True umbilical cord knot, an emergency during labor. *Clinical Case Reports*. 2019; 7: 2242 – 2244.
41. Avagliano, L; Marconi, AM; Candiani, M; Barbera, A; Bulfamante, G. Thrombosis of the umbilical vessels revisited. An observational study of 317 consecutive autopsies at a single institution. *Human Pathology*. 2010; 41: 971 – 979.
42. Li, H; Wu, Q; Wei, W; Lin, X; Zhang, X. Umbilical artery thrombosis: two case reports. *Medicine*. 2019, 48: e18170.
43. Li, T; Wang, G; Xie, F; Yao, J; Yang, L; Wang, M; Wang, J; Xing, L; Nie, F. Prenatal diagnosis of single umbilical artery and postpartum outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020, 254: 6-10.
44. Blum, M; Weintraub, A; Baumfeld, Y; Rotem, R; Pariente, G. Perinatal outcomes of small for gestational age neonates born with an isolated single umbilical artery. *Frontiers in Pediatrics*. 2019, 7:79.
45. Wax, JR; Pinette, MG. Imaging the placental cord insertion. *J Ultrasound Med*. 2019, 9999: 1 – 5.
46. Froen, JF; Pinar, H; Norwitz, ER. Genetic epidemiologic studies of preterm birth: studies of disease or of “rescue by birth”? *Am J Obst Gynecol*. 2007; 197 (4): 438-439.

TABLE 1 – SAMPLE CHARACTERISATION

Population characteristics	n=300 n (%)
Maternal age	
< 20 years	58 (19,3)
20 to 30 years	121 (40,3)
30 to 39 years	101 (33,7)
over 40 years	20 (6,7)
Maternal race	
Black	50 (16,7)
Mixed	17 (5,6)
White	233 (77,7)
Number of living children	
No living child	127 (42,3)
1 or 2 living children	124 (41,3)
Over 3 living children	47 (15,7)
Unknown	2 (0,7)
GDM, DMI ou DMII	
Yes	50 (16,7)
No	250 (83,3)
Hypertensive disorder	
Yes	86 (28,7)
No	214 (71,3)
Maternal serology	
HIV	7 (2,3)
Syphilis at gestation	43 (14,3)
HIV and syphilis	3 (1)
Negative	246 (82)
GA (weeks) – mean ± DP	29,8 ± 5,7
Fetal malformation	
Yes	38 (12,7)
No	262 (87,3)
Death term	
Second	98 (32,8)
Third	159 (53,2)
Full-term	42 (14,0)
Moment of death	
pre-delivery	288 (96%)
intra-delivery	12 (4%)
Fetal sex	
Female	88 (29,3)
Male	104 (34,6)
Unknown	108 (36,1)
Mode of delivery	
Caesarean section	65 (4,1)
Vaginal delivery	235 (95,9)

TABLE 2 – FETAL GROWTH PERCENTILE

Fetal weight percentile	n=206 n (%)
Percentile below 3	76 (36,9)
Percentile between 3 and 10	6 (2,9)
Percentile 10	9 (4,4)
Between percentile 10 and 90	85 (41,3)
Above percentile 90	30 (14,5)

TABLE 3 – PLACENTAL ABNORMALITIES

Placental Abnormalities	n=245 n (%)
Chorioamnionitis	
Present	97 (39,6)
Absent	148 (60,4)
Retroplacental haematoma	
Present	78 (21,8)
Absent	167 (78,2)
Placental weight	
Below percentile 10	44 (19,6)
Between percentile 10 and 90	136 (55,5)
Above percentile 90	45 (20)
Unknown	20 (4,9)
Placental index (PW/FW)	
Below percentile 10	76 (31,0)
Between percentile 10 and 90	48 (20,0)
Above percentile 90	21 (8,6)
Unknown	99 (40,4)
Poor placental perfusion findings	
Placental infarction	93 (37,9)
Abnormal maturation	10 (4,1)
Chorangiosis	2 (0,8)
Increase in syncytial knots	5 (2,0)
Vilous hypoplasia	7 (2,9)
Other placental findings	
Fetal-maternal isoimmunisation	1 (0,4)
Sickle-cell reaction	1 (0,4)
Placental abnormalities	
Present	168 (68,6)
Absent	78 (31,4)

TABLE 4 – ASSOCIATION BETWEEN GESTATIONAL AGE, LABORATORY TESTS AND SEROLOGY WITH CHORIOAMNIONITIS

Variables	With chorioamnionitis	Without chorioamnionitis	p
GA (weeks) – mean ± DP	28,4 ± 6,0	30,5 ± 5,1	0,004 ^a
Leucocytes – mean ± DP	13814 ± 5259	12516 ± 4257	0,044 ^a
Lymphocytes – mean ± DP	1572 ± 682	1902 ± 718	0,001 ^a
Neutrophils – mean ± DP	10631 ± 5008	9652 ± 4102	0,139 ^a
Diabetes	4 (9,8)	37 (90,2)	0,000 ^b
Hypertensive disorders	16 (22,9)	54 (77,1)	0,000 ^b
Fever	17 (100)	0 (0,0)	0,000 ^b
Serology – n (%)			0,009 ^b
Negative	69 (71,1)	135 (88,2)*	
HIV	3 (3,1)	2 (1,3)	
Syphilis	23 (23,7)*	15 (9,8)	
HIV + Syphilis	2 (2,1)	1 (0,7)	

* statistically significant association by adjusted residual test, 5% significance; ^a T-student's test, ^b Pearson's Chi-square test

TABLE 5 – ASSOCIATION BETWEEN GESTATIONAL AGE, LABORATORY TESTS, INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION AND CHORIOAMNIONITIS WITH RETROPLACENTAL HAEMATOMA

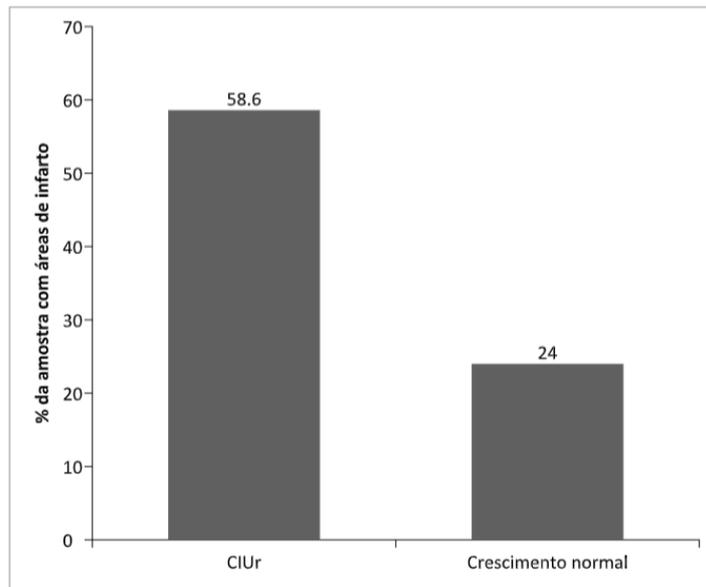
Variables	With haematoma	Without haematoma	p
GA (weeks) – mean ± DP	28,6 ± 4,8	30,2 ± 5,8	0,024 ^a
Leucocytes – mean ± DP	14646 ± 5104	12124 ± 4218	<0,001 ^a
Lymphocytes – mean ± DP	1815 ± 686	1776 ± 746	0,711 ^a
Neutrophils – mean ± DP	11652 ± 4878	9126 ± 3977	<0,001 ^a
IGR – n(%)	20 (39,2)	50 (41,0)	0,963 ^b
Chorioamnionitis – n(%)	26 (34,2)	64 (38,6)	0,613 ^b

^a T-student's test; ^b Pearson's chi-squared test

TABLE 6 – ABNORMALITIES OF THE UMBILICAL CORD

Umbilical cord abnormalities	n=245 n (%)
True knot	
Present	4 (1,3)
Absent	241 (98,7)
Number of cord vases	
Two	13 (5,3)
Three	232 (94,7)
Coiling index	
Abnormal	30 (12,2)
Normal	9 (3,7)
Unknown	206 (84,1)
Cord length	
Abnormal (< 35 cm or > 80 cm)	85 (34,7)
Normal	77 (31,4)
Unknwon	83 (33,9)
Place of cord insertion	
Marginal or velamentous	34 (13,9)
Central or paracentral	195 (79,6)
Unknown	16 (6,5)
Other cord obstruction	
Umbilical vase thrombosis	3 (1,2)
Narrox cervix	3 (1,2)
Fetuses with cord abnormalities	
Present	136 (55,5)
Absent	109 (44,5)

Figure 1 – Association between intrauterine growth restriction and infarction areas (Pearson's chi-squared test; $p < 0,001$)



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados do nosso estudo demonstram o papel essencial da análise do exame anatomopatológico da placenta e do cordão umbilical na elucidação da causa da morte fetal intrauterina.

Obviamente ainda existe um longo caminho entre a investigação da causa dos natimortos e a diminuição das suas taxas mundiais. Mas, esclarecer o motivo da morte é o primeiro e grande passo para a resolução do problema que há tantos anos tem deixado milhões de famílias e profissionais de saúde devastados. Esclarecer o motivo da morte é essencial para que tantas mães não se culpem pelo que ocorreu com seu filho desejado e para que tantos obstetras não sejam injustamente acusados de catástrofes que não estavam ao seu alcance de serem evitadas. E, saber o motivo da morte do feto permite que o obstetra tenha cuidado em gestações posteriores, tendo em vista a ampla chance de recorrência de alterações da placenta e do cordão umbilical em gestações subsequentes.

O que os nossos resultados mostram é que para combater o grande problema mundial dos natimortos é necessário que o olhar dos obstetras e pesquisadores se volte para a tentativa de diagnóstico pré-natal das anomalias do cordão e da placenta.

Existem várias anormalidades do cordão e da placenta estudadas que podem ser diagnosticadas pela ultrassonografia pré-natal, como a artéria umbilical única, inserção anormal na placenta, índice de enovelamento, peso da placenta, alterações na morfologia placentária e até mesmo o comprimento do cordão umbilical. Apesar de não haver protocolos claros quanto ao manejo de

gestações com estas anormalidades do cordão e da placenta presentes, a identificação destas anomalias no pré-natal poderia aumentar a vigilância fetal quanto a seu crescimento e bem-estar, inclusive durante o trabalho de parto⁶¹.

Mais pesquisas são necessárias a fim de avaliar o impacto das anomalias do cordão e da placenta como causa da morte fetal intrauterina. Entretanto, alguns estudos recomendam que algumas rotinas obstétricas sejam modificadas para prevenir natimortos tendo em vista as novas descobertas, como indução do parto a termo ou após 40 semanas de gestação em fetos com artéria umbilical única^{10,12} e nó verdadeiro de cordão umbilical e o aumento da vigilância do crescimento fetal e do bem-estar do concepto em todas as anomalias do cordão e da placenta possíveis de serem diagnosticadas na ultrassonografia obstétrica do pré-natal^{14,15,17,19}.

De qualquer forma, o custo-benefício de alterar um manejo clínico com maior vigilância de fetos com alterações no cordão e da placenta precisa ser mais estudado⁹. Entretanto, o conhecimento de que estas alterações aumentam substancialmente o risco de sofrimento fetal, intolerância ao trabalho de parto e morte intrauterina, pode gerar um dilema ético para o ultrassonografista, entre a decisão de comunicar ao obstetra e a paciente e os riscos de não comunicar⁵. Ainda não se sabe exatamente o que a paciente tem a ganhar e a perder nestes casos. Mas, enquanto novos estudos não forem realizados e não houver recomendações sobre o que fazer em casos de anomalias de cordão umbilical e da placenta diagnosticadas antes do parto, a equipe médica envolvida terá dúvidas sobre qual a melhor decisão clínica⁵.

Devido ao fato da maioria dos natimortos por anomalias do cordão e da placenta ocorrerem tarde na gestação, quando os fetos já são viáveis, muitos

estudos já recomendaram a inclusão da análise detalhada do cordão e da placenta nas ultrassonografias de toda a população de gestantes, já que os fatores de risco não estão claros. Mas, receia-se que os esforços de prevenção de mortes por anomalias do cordão e da placenta levem a uma intervenção excessiva que poderia causar mais danos que benefícios. Um exemplo claro disso é a circular de cordão cervical, que pode causar morte intrauterina e foi, inclusive, causa de morte no presente trabalho, mas possui uma alta incidência, de até 25% dos fetos, tornando impossível de ser valorizada no pré-natal¹⁸. Entretanto, algumas anormalidades do cordão e da placenta parecem prever melhor o risco de natimortos e poderiam ser úteis na prevenção de desfechos adversos e morte fetal intrauterina¹⁸.

No que se refere a infecção intrauterina, os achados do presente estudo encontraram cerca de 40% de infecção. Ainda não existem testes laboratoriais e de bem-estar fetal que possam diagnosticar a presença de corioamnionite subclínica. Ainda que tenhamos encontrado diferença estatisticamente significativa em alguns parâmetros do leucograma, elas não são clinicamente suficientes para identificar gestantes com presença de corioamnionite.

O grande problema é que uma vez instalada a doença, ou o feto nasce, ou morrerá. Assim, a melhoria da assistência pré-natal, rastreamento de infecções maternas e o tratamento precoce das doenças sexualmente transmissíveis parece ser ainda a nossa única opção.

O fato de encontrarmos menor prevalência de corioamnionite em gestantes de alto risco, como diabéticas e hipertensas, sugere que a assistência pré-natal mais especializada que geralmente é dada a estas mães, diminua os

riscos de contrair corioamnionite pelo tratamento precoce de infecções bacterianas, fúngicas e doenças sexualmente transmissíveis nestas pacientes.

Outro ponto importante a ser discutido é sobre a teoria de resgate pelo nascimento. Pesquisadores afirmam que o feto tenta escapar de um ambiente hostil intrauterino e inicie contrações uterinas para desencadear seu próprio parto. Assim, o desencadeamento do trabalho de parto prematuro talvez seja uma resposta adaptativa fetal diante de uma infecção, inflamação, hemorragia ou comprometimento vascular da placenta. Os mecanismos deste processo ainda não são totalmente compreendidos, mas acredita-se que envolvam uma cascata inflamatória fetal que auxilia na sua maturação pulmonar, degeneração das suas membranas e contrações uterinas. Essa tentativa de nascer seria o último recurso fetal para evitar a sua morte intraútero⁹⁰.

Desta forma, seria necessária uma melhor avaliação das pacientes com contrações uterinas e ruptura prematura de membranas em gestações antes do termo, procurando sinais de infecção fetal, de anormalidades da placenta e do cordão umbilical e de hipóxia intrauterina através da ultrassonografia, além de avaliação do bem-estar nestes fetos. Talvez muitos casos de trabalho de parto pré-termo e ruptura de membranas sejam o sinal emitido pelo feto de seu ambiente hostil e que a intervenção obstétrica precoce possa salvar fetos em risco enquanto ainda há tempo.

Nosso estudo possui algumas limitações. A principal delas é a falta de um grupo controle de anatomopatológicos de placentas e cordões umbilicais de fetos nascidos vivos, sem desfechos adversos gestacionais, para que pudéssemos comparar a frequência dos achados. Poucos estudos mundiais conseguiram realizar esta comparação, tendo em vista que as placentas e

cordões enviados para análise geralmente são aqueles de fetos comprometidos ou natimortos. Além disso, 55 placentas e cordões umbilicais não foram analisados por patologistas e o estudo retrospectivo de prontuários não permitiu a obtenção de informações importantes, como o tabagismo e o índice de massa corporal materno, por exemplo.

Além disso, algumas anormalidades da placenta e cordão não foram analisadas nos exames anatomopatológicos realizados nos fetos estudados. Exemplo disso é a análise do diâmetro do cordão e a presença de constrictões no cabo, achados que já provaram ser causadores de morte fetal intraútero em estudos anteriores.

PERSPECTIVAS

Novos estudos comparando placentas e cordões umbilicais de natimortos com recém-nascidos vivos e saudáveis necessitam ser realizados a fim de conhecer a diferença de prevalência das alterações estudadas em ambas as populações.

A análise das alterações da placenta e do cordão umbilical através da ultrassonografia necessita ser mais estudada para que possa ser realizada de rotina no pré-natal, tendo em vista o alto risco de mortalidade fetal associado à estas alterações.

Diante da prevalência de corioamnionite entre os natimortos, há uma extrema necessidade de investigação de formas possíveis de diagnóstico precoce das infecções intrauterinas.

Obviamente, descobrir a causa da morte fetal é apenas um pequeno passo diante do grande caminho existente até a diminuição das suas taxas mundiais. Após descobrirmos por que os fetos falecem antes de nascer, é necessário que possamos investigar formas de diagnóstico precoce destas alterações. E, se isso for possível, instituir novos protocolos obstétricos para o manejo de gestações com alterações na placenta e no cordão umbilical.

E, ainda que nossos achados não possam salvar futuros fetos devido a falta de tecnologia disponível para diagnóstico precoce de patologias placentárias e do cordão, há ainda algo que podemos fazer: podemos salvar as mães. Estas pacientes carregam uma dor excruciante por toda a vida e privá-las do entendimento da causa da perda do seu filho amado e desejado vai totalmente contra à humanização que tanto se fala atualmente na obstetrícia.

Enviar a placenta e o cordão para análise, permitir o diagnóstico retroativo da causa da morte do bebê, dar assistência e orientação pós-parto é o mínimo que podemos fazer na tentativa de aliviar a dor inimaginável das nossas pacientes. A introdução de grupos de apoio em hospitais também já provou ser uma ferramenta importante de apoio e seguimento para as mães dos nascidos em silêncio.

Além disso, instituir formas de seguimento clínico e psicológico destas famílias e esclarecer a elas o motivo da morte do bebê, auxilia na proteção de nossos colegas que são, todos os dias, injustiçados publicamente por tragédias que não poderiam ser evitadas com os recursos obstétricos que possuímos no momento. Diminuir a falsa alegação de culpa, a injustiça da mídia e tantos processos médicos por mortes fetais certamente seria de um valor inestimável aos obstetras atuais que, a cada dia, pensam em abandonar a nossa arte sagrada da obstetrícia.

ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E
OBSTETRÍCIA**

Variável	Dados das pacientes
Identificação	
Prontuário:	
Ano da morte:	
Idade materna:	_____ anos
Idade gestacional da morte:	_____ semanas
Paridade:	G ____ P ____ A ____ C ____
IMC:	
Raça:	() branca () preta () parda
Tabagismo	() não () sim
DM	() não () DM I () DM II () DMG
HAS	() não () HAS prévia () PE () PE sobreposta
Sorologias	() negativas () HIV () sífilis
Febre:	() não () sim
Momento da morte:	() anteparto () intraparto
Via de parto:	() parto normal () cesárea
Leucócitos totais:	
Neutrófilos:	
Linfócitos:	
Basófilos:	
Monócitos:	
Proteína C reativa:	

Peso fetal:	
Percentil do peso fetal:	
Sexo fetal:	() feminino () masculino
Malformação fetal:	() não () sim
Enovelamento do cordão	() desconhecido () hipoenovelado () normoenovelado () hiperenovelado
Implantação do cordão	() desconhecido () central () paracentral () velamentosa () marginal
Número de vasos do cordão	() dois () três
Nó verdadeiro de cordão	() ausente () presente
Comprimento do cordão:	
Peso da placenta:	
Percentil do peso da placenta:	
Índice placentário:	
Percentil do índice placentário:	
Corioamnionite:	() ausente () presente
Calcificações distróficas	() ausente () presente
Deposição de fibrina	() ausente () presente
Áreas de infarto	() ausente () presente
Hematoma retroplacentário	() ausente () presente
Maturidade da placenta	() ausente () presente
Outras alterações da placenta:	
Outras alterações do cordão:	